

**Aus der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung
des Kantonsspitals Aarau**
(Chefarzt Dr. H. J. Wespi)

Vitamin A und Kropf

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

Hans Ulrich Eggenberger
von Grabs (St. Gallen)

Genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. E. Held

ZÜRICH 1954

Buchdruckerei Schläpfer & Co., Herisau



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507224_0070

**Aus der geburtshilflich-gynäkologischen Abteilung
des Kantonsspitals Aarau**
(Chefarzt Dr. H. J. Wespi)

Vitamin A und Kropf

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der medizinischen Fakultät
der Universität Zürich

vorgelegt von

**Hans Ulrich Eggenberger
von Grabs (St. Gallen)**

Genehmigt auf Antrag von Herrn Prof. Dr. E. Held

ZÜRICH 1954

Buchdruckerei Schläpfer & Co., Herisau



Vitamin A und Kropf

Eine Studie über die Rolle des Vitamin- A-Mangels in der Strumagenese

I. Einleitung und Fragestellung

Den Ausgangspunkt zu der vorliegenden Arbeit bilden die Beobachtungen von **H a u b o l d** über die epidemische Struma.

Es ist das Verdienst dieses Autors, in den letzten Jahren die Frage nach der Aetiologie der epidemisch auftretenden Struma erneut aufgeworfen und eingehender behandelt zu haben. Anlaß zu diesen Studien gab in erster Linie die gegen Ende und nach dem letzten Weltkrieg sich verbreitende «Kropfwelle», die besonders in Süddeutschland und im bayrischen Voralpenland an Ausdehnung gewann, aber auch bis an die Küsten der Ostsee beobachtet wurde. Dabei handelte es sich im allgemeinen um eine starke Zunahme von parenchyomen oder «reaktivierten» nodösen Strumen bei der Bevölkerung hauptsächlich in den untern Schichten und in landwirtschaftlichen Kreisen. Hyperthyreosen traten vermehrt auf.

Mit der Jodmangeltheorie konnte die Ursache dieser Erscheinungen nicht befriedigend erklärt werden, zumal anzunehmen war, daß — vor allem bei der Bauernbevölkerung, die ja schon vor dem Kriege mehrheitlich von ihren eigenen Landesprodukten lebte — die Jodversorgung durch die kriegswirtschaftlichen Umstellungen keine wesentlichen Änderungen erfahren konnte. Im weiteren wurde verschiedentlich konstatiert, daß bei diesen sogenannten Kriegsstrumen die Jodtherapie nicht das Gewohnte leistete (de Rudder). 1947 berichteten **H o l l e r** und **S c h o l l** über eine isolierte Kropfepidemie in einem österreichischen Gefangenenlager, wo von 223 russischen Gefangenen 219 myxödematös und kropfig wurden, nach-

dem sie ca. 9 Monate unter einer einseitigen Mangelernährung gestanden hatten. Dolmetscher und Köche zeigten keine Störungen. Hier zeitigte alleinige Jodtherapie praktisch keinen Erfolg, hingegen verschwanden die Strumen nach Umstellung der Nahrung durch Zugaben von Fleisch, Fett und grünen Gemüsen. Der Behandlungserfolg konnte noch beschleunigt werden, wenn zu dieser vitamin-fett-eiweißreichen Kost kleine Joddosen gegeben wurden.

Nach diesen Beobachtungen spielte hier die Mangelernährung für das Entstehen der Kropfepidemie die entscheidende Rolle. (Die von den Autoren beschriebene Mangeldiät bestand vorwiegend aus Runkelrüben und es fragt sich, ob hier nicht die antithyreoidalen Rübenstoffe zu der von Blum, Means, Fertman und Curtis beschriebenen Struma cibaria führten.)

Im Verlaufe seiner Arbeiten konnte Haubold auch für die bayrische Kriegskropfwelle zeigen, daß eine Unterbilanz in der Ernährung als Ursache gelten mußte. Nachdem früher beschriebene Kropfepidemien (Lebert, Rhein, Wagner v. Jauregg) öfters mit Begleiterscheinungen wie Nachtblindheit, Scorbut, Rachitis und Osteomalacie einhergingen, lag es auf der Hand, den entscheidenden Mangel bei der Vitaminversorgung zu suchen. Im Vordergrund der Begleitsymptome steht aber die Hemeralopie, die als sogenannte Kriegshemeralopie in der ätiologischen Abklärung zu großen Meinungsverschiedenheiten führte, bis erstmals 1925 Friederica und Holm darauf hinwiesen, daß es sich bei der epidemisch auftretenden Nachtblindheit um ein regelmäßiges Symptom von Vitamin-A-Mangel handelt.

Für die epidemische Struma galt es nun, ihren Zusammenhang in der Hauptsache mit dem Vitamin-A-Mangel zu erklären. Dabei gelangen als Ausgangspunkte noch weitere Erkenntnisse aus experimentellen Arbeiten an Mensch und Tier über die Beziehungen zwischen Schilddrüsenfunktion und Vitamin A zur Geltung. Aus diesen Feststellungen sei zusammenfassend folgendes erwähnt:

Zwischen Thyroxin und Vitamin A bestehen eindeutig antagonistische Beziehungen. Ohne Thyroxin ist zum mindesten bei den Homoiothermen eine Umwandlung von Carotinen zu Vitamin A im Organismus nicht möglich. Hyperthyreosen, sowie deren sekundäre thyreogene Veränderungen werden durch den Einfluß des Vitamin A (aber auch anderer Vitamine) auf die Stoffwechselstörungen therapeutisch günstig beeinflusst. Der hyperthyreotische Organismus benötigt mehr Vitamin A als der hypothyreotische oder thyreoid-

tomierte. Vitamin-A-Mangel bewirk einen Wachstumsstillstand. Bei Ratten können durch Vitamin-A-Ausschluß aus der Nahrung Strumen erzeugt werden. — Damit ist die Rolle des Vitamin A im Funktionsgeschehen der Schilddrüse angedeutet. (Auf diese Experimente und Ergebnisse kommen wir später zu sprechen.)

Untersuchungen von Haubold und Mitarbeitern

a) Epidemiologisches

In den Nachkriegsjahren war in Bayern eine starke Zunahme von Kröpfen festzustellen, sodaß von einer eigentlichen Nachkriegskropfwelle gesprochen werden konnte. Dabei war auffallend, daß diese Kropfwelle vor allem die einheimische Bevölkerung, weniger evakuierte Deutsche betraf, während die Besatzungstruppen von der Verkropfung praktisch freiblieben. (Tab. 1 und 2)

Tab. 1: Zunahme der Schulkröpfe im Kreise Weilheim von 1943/44 auf 1948/49 (nach Haubold):

Einheimische		evakuierte Deutsche		Amerikaner
1943/44	1948/49	1943/44	1948/49	1948
22%	71%	3%	42%	0%

Tab. 2: Gegenüberstellung von Schulkröpfen deutscher Flüchtlinge und amerikanischen Besatzungsangehörigen 1949/50 (nach Haubold):

Deutsche Flüchtlingskinder		Amerikanische Kinder	
Landschulen	München	Murnau	Harlaching-
Weilheim	Winterschule	Ing.-Schule	Schule
42%	40%	0%	3%

Eine nähere Analyse der sozialen Verhältnisse zeigte dann, daß vorwiegend Kinder aus der landwirtschaftlichen Bevölkerung und aus untern sozialen Schichten Strumen aufwiesen. (Tab. 3)

Tab. 3: Zunahme der Schulkröpfe nach Gruppierung in soziale Schichten (Beruf der Väter) (nach Haubold):

	Sichtbare Kröpfe		große Kröpfe	
	1943/44	1948/49	1943/44	1948/48
Oberschicht	7 %	47 %	—	13 %
Mittelstand	16 %	57 %	—	16 %
Arbeiter	18 %	58 %	—	27 %
Handwerker	15 %	69 %	—	17 %
Bauern	25 %	75 %	3 %	31 %

Haubold stellte sich nun zunächst die Frage, warum die Zunahme der Strumen bei der landwirtschaftlichen Bevölkerung so ausgesprochen war. Zu diesem Zwecke wurden die Speisen verschiedener Bauernfamilien in einzelnen Dörfern einer eingehenden Beobachtung unterzogen. Dabei konnten trotz der Selbstversorgung durch kriegswirtschaftliche Maßnahmen bedingte einschneidende Änderungen in der Nahrungsverteilung festgestellt werden. Durch Zwangsablieferung der Milch sank die Konsumation der Milchprodukte auf dem Land beträchtlich. Das traditionelle Vorratsbuttern aus der carotinreichen Sommer- und Herbstmilch wurde untersagt, und die Landwirte waren nun auch auf den Konsum von Winter- und Frühjahrsbutter angewiesen, welche bis fünfmal weniger Vitamin A enthält als die Herbstbutter. Die MilCHFette stellen aber für die Bauernbevölkerung den nahezu alleinigen Vitamin-A-Spender dar. Im übrigen ist die Nahrung einseitig. Gemüsespeisen sind selten, dafür überwiegen Mehlgerichte.

In weiteren Untersuchungen stellt Haubold auch Verluste an Carotinoiden in den Futterpflanzen infolge unzureichender Düngung fest. Die wertvollen Kunstdünger waren über ca. 10 Jahre nicht mehr erhältlich, und dadurch nahmen auf den Wiesen carotinarme Umbelliferen überhand und verdrängten die kostbaren Futterkleesorten mit hohem Carotingehalt.

Interessanterweise waren bei den Erhebungen von Haubold und Mitarbeitern auch wesentliche lokalklimatische Einflüsse auf den Carotingehalt der Futterwiesen festzustellen. Vorerst fiel bei den Schüleruntersuchungen im Dorfe Aidling auf, daß die Kinder dieses Dorfes nur 13 % Strumen aufwiesen, die dort zur Schule gehenden Kinder des Nachbardorfes Riegsee jedoch 32 %. In der

Folge wurden im Herbst 1948 und 1949 Butterkontrollen durchgeführt, die für Aidling durchschnittliche Vitamin-A-Werte von 1015 und 1041 γ % und für Riegsee 681 bzw. 761 γ % ergaben. Futterpflanzen-Untersuchungen in den beiden Weichbildern ergaben eine etwas weniger ungünstige Proportionalität im Carotin-Spiegel für Riegsee. Im Durchschnitt erbrachten die Riegseer Pflanzen 70 %, die Butter von Riegsee 62% der Ausbeute von Aidling. Aidling steht wie Riegsee auf geologisch gleichem Grund, liegt aber an einem sonnigen Südwesthang oberhalb der Inversionszone des nahegelegenen Riegsee. Das Dorf Riegsee liegt am Ufer des gleichnamigen Voralpensees. Das Klima ist hier kühler, und es besteht größere Luftfeuchtigkeit, die im Frühjahr und Herbst verschiedentlich starke Bodennebel bedingt.

Auch mit weiteren Untersuchungen unter gleichen Gesichtspunkten konnte H a u b o l d zeigen, daß der Strumabefall der Schulkinder in reziprokem Zusammenhang mit dem Carotingehalt der bodenständigen Ernährung steht.

Der Carotin- bzw. Vitamin-A-Mangel muß demnach ein strumigener Faktor sein. Er kann bei ortsgebundener Ernährungsweise die Exquisite Ortsgebundenheit der Struma bedingen.

b) Klinisches

Parallellaufend mit den epidemiologischen Untersuchungen wurden auf der internen Abteilung des Krankenhauses München-Nymphenburg in Verbindung mit L a c k n e r auf der Universitätsaugenklinik München Strumapatienten, die zur Behandlung eintraten, neben der internistischen Abklärung auf Vitamin-A-Mangelercheinungen mittels Adaptometrie geprüft. Die Messung der Dunkeladaptation (D. A.) des Auges stellt bis anhin eine der einfachsten und zuverlässigsten Methoden zur Beurteilung des Vitamin-A-Haushaltes im Körper dar, wenn Augenkrankheiten ausgeschlossen werden (L e l a und B o o h e r, N y l u n d und W i t h u. a.) und das Alter der Probanden berücksichtigt wird (L i n d q u i s t).

H a u b o l d berichtet über 377 Fälle, unter welchen sich aber ohne Separierung 304 Strumaträger und 73 Patienten mit andern innersekretorischen Störungen (Tetanie, hypophysäre Mager- und Fettsucht) befinden (Tab. 4), sodaß das Bild für die Schilddrüsenerkrankten verwischt wird.

Tab. 4: Beurteilung der Adaptometrieresultate von 304 Strumaträgern und 73 Patienten mit andern innersekretorischen Störungen (nach Haubold):

84 Patienten (22,3%)	: pathologische D.A.-Werte
274 Patienten (72,6%)	: subnormale «Grenzfälle»
19 Patienten (5%)	: normale D.A.-Werte

Wonach sich die Normenbeurteilung richtet, ist nicht bekanntgegeben. Leider sind auf allen von Haubold und Mitarbeitern publizierten Adaptometrikurventafeln die logarithmischen Graduierungen innerhalb der Zehnerpotenzen nicht richtig eingetragen. Da die Abszissen in Stilb-Bruchteile aufgeteilt sind, welche nach oben kleinere numerische Werte angeben — steigende negative Zehnerpotenzen — sollte die logarithmische Kleingraduierung umgekehrt sein. (In seinem Kurvenschema, das den Kurven von Haubold gleichkommt, gibt Engelking als Abszisse die Steigerung der Empfindlichkeitswerte des Dunkelauges im Logarithmus an und nicht Leuchtdichtenwerte.)

Durch diesen Fehler ist es unmöglich, außerhalb der Zehnerlinien genaue Werte abzulesen. Davon abgesehen sind die Prozentzahlen der subnormalen und pathologischen Adaptometriewerte als hoch zu bezeichnen, und es kann auf einen Zusammenhang von A-Hypovitaminose und Struma gefolgert werden.

Bei Hyperthyreosen und Basedow beachteten schon frühere Autoren wesentliche Störungen in der Dunkelanpassung (Wohl und Feldmann), auch stark verminderte Vitamin-A-Werte im Blut wurden nachgewiesen (Remington, Harris und Smith, Wendt). Haubold kann diese Feststellungen mit einigen schwer pathologischen Adaptometrikurven bestätigen. Hier ist aber ausdrücklich zu bemerken, daß die Hyperthyreosen mit einem sekundär bedingten Vitamin-A-Mangel einhergehen. Erstens ist der Vitamin-A-Konsum im thyreotoxischen Organismus beträchtlich erhöht (Wendt, Wohl und Feldmann), und zweitens wird die Resorption der Carotine durch die fast regelmäßig vorhandenen Begleiterscheinungen, den intestinalen Motilitätsstörungen vermindert (Abderhalden und Mouriquand).

Ein Vitamin-A-Mangel scheint aber auch ursächlich an der Hyperthyreose beteiligt zu sein. So wurde von Barre, Tamalet, Fuchs, de Rudder über eine offensichtliche Mehrung der Hyperthyreosen während der Kropfwelle berichtet.

H a u b o l d beobachtete unter 250 Strumapatienten der medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Nymphenburg 239 mit hyperthyreotischen Erscheinungen, einen echten Basedow, 8 hypothyreotische Strumen und nur 2 Patientinnen mit euthyreoten Strumen. Mit Berücksichtigung des Umstandes, daß das klinische Material nur bedingt auf die wirklichen epidemiologischen Verhältnisse schließen läßt, scheint aus diesen Daten von H a u b o l d ein vermehrtes Auftreten von Hyperthyreosen in der Kropfwelle zu resultieren. Leider besitzen wir keine Vergleichswerte von Beobachtungen anderer Zeiten.

Nach den Feststellungen von H a u b o l d erkrankten während der Epoche der Mangelernährung vor allem Personen, bei denen sich zum primären Vitamin-A-Mangel noch ein sekundärer summierte durch Störungen in der Resorption oder durch Mehrbedarf (besonders bei chron. Infekten, Gestation etc.) von Vitamin A.

c) Therapeutisches

Ausgehend von der Erkenntnis, daß eine Ernährung, welche einen exogenen Vitamin-A-Mangel verursachen kann, ohnehin eine Mangelernährung mit Unterbilanzen weiterer Vitamine, Mineral- und Baustoffe ist, wird bei den Thyreopathien von H a u b o l d folgende Therapie durchgeführt: Das Vitamin A gelangt in öliger, oder besser noch in emulgierter Form im Rahmen einer fett- und eiweißreichen Diät zur Verabreichung. Als Fettvehikel für das Vitamin A werden Butter und Lebertran verwendet. Die Eiweißträger bestehen aus Milch, Milchprodukten und Fischen. Zudem kommen reichlich frische Gemüse mit hohem Carotingehalt (Spinat, grüner Salat etc.) auf den Tisch. Als Vitamin-E-Träger Getreidekeimlinge, als Vitamin-C-Träger Beerenobst und Hefepräparate zur Vitamin-B-Anreicherung. Auch Mineralien werden zugefügt. H a u b o l d bezeichnet diese kombinierte Vitamin-Eiweiß-Fettdiät auf Grund einer zweijährigen Erfahrung in systematischen Therapieversuchen gegenüber jeder einseitigen Vitamin-A-Verabreichung als überlegen.

Grundsätzlich wird aber auch der Verdauung Beachtung geschenkt und Störungen womöglich behoben. Fokalinfekte, die erwiesenermaßen auch zu einer Vitaminkarenz führen können, müssen beseitigt werden.

Bei den vier von *H a u b o l d* näher beschriebenen Hyperthyreosen sind die Erfolge dieser Therapie eindeutig. Neben dem Rückgang der hyperthyreotischen Störungen werden auch Abnahme des Halsumfanges und Verbesserung der Adaptometriewerte beobachtet. Euthyreote Strumen werden ebenfalls nach diesem Schema behandelt nachdem sich alleinige Jodgaben als unwirksam erwiesen haben. «In der Mehrzahl der Fälle» tritt Verbesserung der D.A. ein, und die Verminderung des Halsumfanges beträgt je nach Strumengröße 1,8 bis 3,8 cm im Durchschnitt. Nach Erreichung von normalen Adaptometriewerten schlägt *H a u b o l d* zur Beschleunigung des Strumenrückganges kleine Thyreoidindosen (0,1 bis 0,5 g pro Woche) vor. Ohne Ausgleich des Vitamin-Defizites konnte jedoch auch mit Thyreoidin keine Wirkung erreicht werden. Vielmehr wurden nach solchem Vorgehen auch mit vorsichtiger Dosierung hyperthyreotische Symptome akzentuiert.

Nachdem nun die hauptsächlichsten Punkte der interessanten Feststellungen von *H a u b o l d* und Mitarbeitern dargelegt sind, stellen wir uns die Aufgabe, auf das Problem des Vitamin-A-Mangels als ätiologischen Faktor für die vorerst als epidemisch betrachtete Struma anhand weiterer Literatur und eigener Untersuchungen näher einzugehen.

II. Vitamin A, Allgemeines

a) Geschichtlicher Auszug

Nach dem Papyrus Ebers war schon vor 3500 Jahren den Ägyptern die Nachtblindheit und deren Heilung durch den Genuß von Leber bekannt. Auch aus der griechisch-römischen Antike finden sich analoge Aufzeichnungen (*L i n d q u i s t*). In einem chinesischen Buche über Augenkrankheiten aus der Zeit der Tang-Dynastie (620—907 n. Chr.) wird gegen diese Krankheit die Einnahme von gepulverter Leber von Fledermäusen, Schweinen oder Schafen empfohlen (*P i l l a t*). Gegen Ende des 18. Jahrhunderts tauchen Berichte über Epidemien von Augenentzündungen bei Kindern und Nachtblindheit bei Erwachsenen auf, und es werden die Keratomalacie,

Xerophthalmie und die Bindehautxerosis näher beschrieben. 1906 entdeckte Hopkins, daß seine Versuchstiere sterben, wenn sie nur mit den Grundnährstoffen Eiweiß, Kohlehydraten und Fetten ausreichend ernährt werden. Die Nahrung muß also noch lebenswichtige «Nebenfaktoren» enthalten. Auf der Suche nach diesen Stoffen extrahiert Stepp 1909 mit Aether und Alkohol eine Vollnahrung. Die damit gefütterten Versuchstiere werden trotz Zugaben von Olivenöl und Schweinefett hinfällig, bleiben im Wachstum zurück und können nicht am Leben erhalten werden. Stepp schließt daraus, daß diese so lebenswichtigen Stoffe den Lipoiden zugehören müssen und nicht unter den Neutralfetten zu suchen sind. Nachdem Funk in London bereits 1912 für die in den Nahrungsmitteln vorhandenen lebenswichtigen Spurenstoffe den Namen «Vitamine» geprägt hat, kann bis 1915 von der Erzeugung «experimenteller Keratomalacie» an Ratten durch Ausmerzungen des fettlöslichen Faktors A aus der Nahrung berichtet werden (cit. nach Pillat). Die Mitteilungen von Bloch und Blegvad (1918 bis 1924) über das epidemische Auftreten der «Dystrophia alipogenetica» mit Keratomalacie in Dänemark geben der Auffassung Ausdruck, daß es sich bei diesen Krankheitsfällen um Vitamin-A-Mangelerscheinungen handelte. 1929 betont Pillat die Wirkung des Vitamin-A-Mangels auf den gesamten menschlichen Organismus, im speziellen auf das Ektoderm. Später wird das Vitamin A auch als Epithelschutzvitamin bezeichnet. Nach unermüdlichen Forschungen gelangen schließlich die Reindarstellung des Vitamin A bzw. dessen Vorstufen, der Carotine, die Abklärung seines Formbildes und 1947 endlich seine Vollsynthese (Karrer, Isler, Huber, Ronco und Kofler u. a.).

b) Chemismus

Für die spezielle Orientierung über den Chemismus von Carotinoiden und Vitamin A verweisen wir auf die einschlägige Literatur (Karrer und Morris, Karrer, Jucker und Schick, Karrer und Jucker, Isler, Huber, Ronco und Kofler). In physiko-chemischer Beziehung interessiert uns die starke Reaktionsfähigkeit des Vitamin A und seine Labilität chemischen Einwirkungen gegenüber durch seinen ausgeprägt ungesättigten Charakter. Mittels diesen Eigenschaften kommt ihm in der Physiologie

die große Bedeutung zu. Bei höheren Temperaturen ist es gegenüber molekularem Sauerstoff besonders empfindlich. Der für seine Vitaminwirkung verantwortliche β -Jononring wird dabei zerstört. Peroxydbildende Öle bedeuten hier eine wesentliche Gefahr. Unter Ausschluß von Sauerstoff erträgt es unbeschadet Temperaturen von 120°.

Aus der Pflanzennahrung nimmt der menschliche Organismus das Provitamin A in Form von Carotinoiden auf, wobei nur jene Carotinoide als Provitamin A in Frage kommen, die in ihrem Molekül den β -Jononring und die für das Vitamin A charakteristische aliphatische Seitenkette (bestehend aus zwei Isoprenkörpern) enthalten. Natürliche Provitamine sind in erster Linie das β -Carotin, aus dem unter Aufnahme von zwei Molekülen Wasser, zwei Moleküle Vitamin A entstehen können. Die effektive Ausnützung dieses chemischen Vorganges scheint jedoch im Organismus nicht so günstig zu sein, hier ergibt sich zuerst durch Oxydation des Carotins das Vitaminaldehyd, welches nachher zu Vitamin A reduziert wird. Weitere natürliche Provitamine sind die beiden Isomeren des β -Carotins, das α - und γ -Carotin und schließlich das sauerstoffhaltige Kryptoxanthin, aus denen sich bei der Aufspaltung nur je ein Molekül Vitamin A ergibt. Vitamin A selbst wird in den Pflanzen nicht gefunden.

Die Umwandlung der Provitamine erfolgt in der Leber mit Hilfe der Carotinase, die nur in Gegenwart des Thyroxins wirksam ist. Nach G u g g e n h e i m ist für diesen Vorgang ebenfalls Vitamin E unerlässlich.

c) Biologische Bedeutung

Die biologische Bedeutung des Vitamin A kann in erster Linie aus dessen Ausfallerscheinungen im tierischen und menschlichen Organismus gewertet werden. Über die sehr zahlreichen experimentellen und klinischen Beobachtungen bei Vitamin-A-Mangel steht kurz zusammenfassend folgendes fest (Pillat, Stepp): Der Vitamin-A-Mangel führt zu einer Systemerkrankung des Ektoderms und der mit ihm zusammenhängenden Gebilde. Bei den verhornenden Epithelien treten Hyperkeratosen auf, die Schleimhäute bilden verhornende, primitive Zellen, die leicht abschilfern. Dadurch wird der Bakterienhaftung und -Invasion Vorschub geleistet, und es entstehen Infektionen (Kerotomalacie, Ozaena, Stomatitis, Bronchitis,

Kolpokeratose, unspezifische Vaginitis, Urethritis und Enteritis). Als Funktionsstörungen von Drüsen mit äußerer Sekretion treten auf: Verminderung der Sekretion der Tränendrüsen, Störungen der Talg- und Schweißdrüsen, Verminderung der Salzsäureproduktion des Magens bis zur völligen Achylie. Es finden sich aber auch Störungen innersekretorischer Drüsen: Sexualdrüsenbeschäden machen sich bei der Frau in Cyclusveränderungen bemerkbar, es besteht Libidoverlust. Im Tierversuch stellen sich Fertilitätsstörungen durch Absterben und Resorption des Fötus ein (Analogie zu Vitamin-E-Mangel). Warkany konnte durch Vitamin-A-Mangel bei Ratten kongenitale Mißbildungen erzeugen. Nach den Pigmentierungsveränderungen und dem Absinken des Blutdrucks ist zu schließen, daß wahrscheinlich auch Störungen in den Nebennieren entstehen. Weitere experimentelle Beobachtungen ließen degenerative Schädigungen am zentralen und peripheren Nervensystem feststellen. Beim Menschen zeigen sich u. a. Schwerhörigkeit, Tinnitus und Apathie. Schließlich kann Tonutti einen ganz neuen Einblick in die Bedeutung der Vitamine eröffnen, indem er konstatiert, daß die fettlöslichen Vitamine A und D zu den Blastosomen (in Zellen von Mäusen) in engster Beziehung stehen. Diese verschwinden bei einer vitaminfreien Ernährung und erscheinen nach Vitaminzugaben sofort wieder.

Daß das Vitamin A sehr weitgehend in das Stoffwechselgeschehen der Zellen im ganzen Organismus eingreift, beweisen die bei pränatalem Vitamin-A-Mangel auftretenden embryonalen Entwicklungsstörungen. Neben der schon erwähnten Resorptionssterilität wurden Zahnanomalien, Anophthalmie, Mikrophthalmie, Hasenscharten, Wolfsrachen etc. gefunden. So ist es auch nicht verwunderlich, daß unter Vitamin-A-Mangel das Wachstum jugendlicher Organismen leidet. Das Vitamin A wurde deshalb früher auch als Wachstumsvitamin bezeichnet.

Auf die insuffiziente Dunkelanpassung des Auges bei Vitamin-A-Mangel ist näher einzugehen, da sie bei unsern Untersuchungen als Diagnostikum verwendet wird. Vitamin A wurde in der Retina sehr stark angereichert gefunden (Holm). Es findet sich in den Außengliedern der Stäbchen als Bestandteil der Chromoproteide (Sehpurpur, Sehgelb und Sehweiß). Neben den jeweiligen Eiweißkörpern bestehen der Sehpurpur aus einer roten Farbstoffkomponente, dem Rhodopsin, das Sehgelb aus dem gelben Farbstoff Retinen, der als Vitamin-A-Aldehyd erkannt wurde, und das Seh-

weiß aus Vitamin A. Durch Belichtung besonders mit den kurzwelligen Strahlen des sichtbaren Spektrums tritt eine Reduktion der Farbkörper ein. Aus dem Sehpurpur wird Sehgelb und nach längerer Lichtexposition Sehweiß. In der Dunkelheit tritt Reversion aus allen Phasen zu Rhodopsin ein. Das Rhodopsin ist also zur Dunkelanpassung des Auges notwendig. Bei diesen Vorgängen spielt auch das Lactoflavin eine noch unabgeklärte Rolle (St e p p 1952).

Neben den genannten Sehfärbstoffen ist in der Retina in kleinen Mengen noch ein weiterer, das Jodopsin, gefunden worden, in dem ebenfalls Vitamin A enthalten ist (B l i s s). Das Jodopsin dient im helladaptierten Auge den Zapfen zur Rezeption von Farbenstrahlen. Hiermit wird verständlich, daß bei Vitamin-A-Mangel auch das Sehempfinden für Farben gestört sein kann. Insbesondere wird das Gesichtsfeld für Gelb, weniger für Blau und Rot eingeengt. G a l l e y und H a r r i s s o n, D u n l a p und L o k e n konnten mit Vitamin-A-Therapie bei Farbsehschwachen gewisse Erfolge erzielen.

Analog diesen verschiedenen Aufgaben des Vitamin A im Organismus findet es sich auch in den einzelnen Organen verschieden stark konzentriert. Zunächst wird es nach Aufnahme durch den Darm oder nach Umwandlung aus den Provitaminen in den Kupferschen Sternzellen als Depot angelegt. Auch im weiteren reticuloendothelialen System findet sich Vitamin A angereichert. Ferner ist es in den Nieren, Nebennierenrinden, im Corpus luteum, in den Testes und wie oben erwähnt, in der Retina vermehrt vorhanden. In der Plazenta werden ziemlich schwankende, zeitweise hohe Werte gefunden. Während die Plazenta von G a e t h g e n s als zeitweiliges Speicherorgan für Carotin und Vitamin A betrachtet wird, spricht N e u w e i l e r ihr eine gewisse Sperrfunktion zu, da der diaplazentare Übertritt für Carotin und Vitamin A stark gebremst wird. D i e t e l und S i e g e r t fanden im Nabelschnurblut nur sehr geringe Werte von Vitamin A. In der foetalen Leber kann sich aber das Vitamin A bis zu den Werten der Erwachsenenleber anreichern (G a e t h g e n s).

Die Colostralmilch ist stark mit Carotin und Vitamin A angereichert. Nach N e u w e i l e r kann diese Erscheinung dadurch erklärt werden, daß während der Gravidität in der Milchdrüse für diese Stoffe keine Rückresorption stattfindet. Nach wenigen Tagen post partum fallen diese Werte stark ab. Bei normalen Ernährungsverhältnissen und ohne sekundäre Vitaminkarenzen bei der Mutter kann der Vitamin-A-Bedarf des Brustkindes vollauf gedeckt werden.

Bei der künstlichen Ernährung ist die genügende Versorgung eher in Frage gestellt. Säuglinge und Kleinkinder scheinen über eine viel geringere Reservewirkung ihrer Vitamin-A-Depots zu verfügen als die Erwachsenen. Vermutlich ist der Verbrauch in Relation zu den Depots beim Kind größer.

Wenn wir nun Daten über die optimale Tagesration von Vitamin A anführen, (Tab. 5), ist zu bemerken, daß diese nur Durchschnittswerte sein können, wobei der minimale Bedarf für gesunde Individuen bedeutend tiefer, für andere mit bestimmten Krankheiten aber auch wesentlich höher liegen kann.

Tab. 5: Optimale Tagesration für Vitamin A in internat. Einheiten

(I.E. = 0,6 Gamma β -Carotin oder = 0,3 Gamma Vitamin A)
(Wissenschaftl. Dienst Roche 1952)

Kinder unter 1 Jahr	ca. 1500 I.E.
Kinder von 1—3 Jahren	ca. 2000 I.E.
Kinder von 4—12 Jahren	2500—4500 I.E.
Jugendliche bis 20 Jahre	5000—6000 I.E.
Erwachsene	ca. 5000 I.E.
Gravidität	ca. 6000 I.E.
Laktation	ca. 8000 I.E.

Diese Daten decken sich mit den Angaben vom Internationalen Roten Kreuz und mit denjenigen der «Food and Nutrition Board, Nat. Research Council».

d) Ursachen des Vitaminmangels

Mouriquand hat drei Ebenen unterschieden, auf welchen es im Organismus zu einer Vitamin-A-Karenz kommen kann. Als Exokarenz wird der Vitaminmangel bezeichnet, der durch ein Vitamindefizit in der Nahrung entsteht, als Enterokarenz derjenige, welcher durch Verdauungs- und damit Resorptionsstörungen bedingt ist, und schließlich als Endokarenz derjenige, welcher durch Stoffwechselveränderungen im Organismus verursacht werden kann. Im folgenden sei näher auf diese Begriffe eingegangen.

1. Exokarenz

Der wesentlichste Faktor für die Ursache von Vitamin-A-Mangelerscheinungen ist das Manko in der Nahrung. In Bezug auf die Säuglingsernährung haben wir bereits erwähnt, daß die künstliche Nahrung mit verdünnter Kuhmilch und raffinierten KH vermehrt zur Vitamin-A-Exokarenz führen kann. Aber auch die Frauenmilch kann für den Säugling ein Vitamin-Defizit zeigen, wenn die Mutter selbst an einer Vitamin-Karenz leidet. So sind schon Fälle von Xerophthalmie und Keratomalacie bei Brustkindern beobachtet worden (Stepp, Kuehnau und Schroeder). Für ältere Kinder und Erwachsene ergibt sich die Exokarenz hauptsächlich aus einer Mangelkost, die entweder kriegsbedingt ist, oder durch traditionelle Diätsünden in der Wahl oder Zubereitung der Speisen verursacht wird. Im letzteren Falle handelt es sich besonders darum, daß Speisen unter Luftzutritt oder in Anwesenheit von Peroxyden gekocht werden.

2. Enterokarenz

Für die verminderte Resorption von Carotinoiden und Vitamin A ist in erster Linie eine gestörte Fettverdauung verantwortlich zu machen (Motilitätsstörungen speziell des Dünndarms, Gallen- und Pankreasinsuffizienz, Sprue, Coeliakie, aber auch banale Diarrhöen und chronische Obstipation). Doch ist es auch nicht gleichgültig, mit welchen Fetträgern diese Wirkstoffe dem Darm zugeführt werden. Nach B omsk ow und R uf können mit der schwerverdaulichen Margarine nur ca. 5% des angebotenen Vitamin A verwendet werden. Verbessert wird die Resorption, wenn noch ungesättigte Fettsäuren zugegen sind. Damit wird verständlich, daß in den Mangelzeiten der kriegsführenden Länder, wo vielfach ungeeignete, denaturierte Fette zur Anwendung kamen, auch ohne pathologische Verdauung Enterokarenz an Vitamin A auftreten konnte. Als weitere Komponente für die kriegsbedingte Vitamin-A-Mangel-Welle könnte noch das vermehrte Auftreten von Dünndarmparasiten gelten. Vor allem scheint die *Ascaris lumbricoides*, wenn sie in großer Zahl auftritt, dem Makroorganismus das Vitamin vorzuenthalten, oder ihn an dessen Resorption zu hindern (Abderhalden, Meister). Durch die Parasitentoxine kommt es hier aber vermutlich auch noch zu einer Endokarenz.

Wir können im Organismus auch eine Enterokarenz an fettlöslichen Vitaminen und Provitaminen erzeugen, wenn wir ihm protrahiert größere Mengen von unverdaulichen Ölen verabreichen. Die in diesen Ölen aus der Nahrung aufgenommenen Vitamine gehen für die Resorption verloren. Aus diesem Grunde sei vor einer protrahierten Anwendung z. B. von Paraffinöl gewarnt.

3. Endokarenz

Unter den Begriff der Endokarenz ordnen wir alle jene Faktoren, unter deren Einfluß der Organismus einen erhöhten Vitaminbedarf zeigt, oder anderseits nicht fähig ist, die für ihn wirksame Vitaminkomponente zu synthetisieren oder diese zweckmäßig zu verwenden. Im ersten Falle sind wir geneigt, von einer relativen Karenz zu sprechen, denn ein erhöhter Vitaminbedarf kann erst zur Karenz führen, wenn die Vorschleusen der exogenen und entero-genen Vitaminzufuhr für die erhöhten Ansprüche nicht optimal geöffnet sind. Zu einer solchen relativen Endokarenz können Wachstum, Gravidität, Laktation und Infekte, vor allem chronische, führen. Es wird nun auch verständlich, daß in einer Mangelzeit, in der der Vitaminspiegel in der Nahrung etwas sinkt, gerade diese Faktoren für das Auftreten von Mangelercheinungen ins Gewicht fallen (vergl. H a u b o l d).

Unter den Begriff der relativen Endokarenz haben wir noch einen weitem Faktor einzureihen, nämlich die einseitige Nahrung. Gehen wir von der Überlegung aus, daß sich ein gesunder Organismus in bestimmten Grenzen einer proportionierten Reduktion von Normalnahrung durch Herabsetzung seines Gesamtumsatzes anpassen kann, wobei auch der Vitaminbedarf auf ein Minimum sinkt. Wird nun in diesem Moment durch einseitige Zugaben von Fett, Kohlehydraten oder Eiweiß durch die spezifisch dynamische Wirkung die Steigerung seines Umsatzes erzwungen, so steigt auch wieder der Vitaminbedarf. Ohne zusätzliche Vitaminzufuhr muß es also zu einer Karenz kommen, oder in Analogie dazu muß eine schon vorhandene Karenz durch einseitige Ernährung verstärkt werden. Mouriquand hat an Skorbut-Tieren die Mangelercheinungen durch erhöhte Calorienzufuhr verstärken können.

Nach dieser Konzeption lassen sich teilweise die Feststellungen von H a u b o l d über die geringere Verkropfung der Schuljugend in der Stadt gegenüber jener auf dem Lande — allerdings ungeachtet einer eventuell andern Jodversorgungs-lage — erklären: In der Stadt herrschte auf Grund des Kartensystems mehrheitlich eine proportionierte Nahrungsreduktion mit einem für gesunde Individuen zur Hauptsache noch ausreichenden Vitamin-Minimum. Auf dem Lande stand die Calorienzufuhr nicht auf einem reduzierten Niveau, wogegen nach der Feststellung von H a u b o l d die Vitamin-A-Zufuhr stark herabgesetzt war. Hier mußte denn auch bei Gesunden der endokrine Regulationsmechanismus übermäßig beansprucht werden, umsomehr als die ländliche Nahrungsform recht einseitig kohlehydratbetont ist und wenig Kompensationsmöglichkeiten durch andere Vitamine bietet.

Bei der Endokarenz von Vitamin A spielen die Verwertungsstörungen eine wesentliche Rolle. In der durchschnittlichen Nahrung erhält der Organismus zur Hauptsache Carotinoide, die er noch zum Vitamin verarbeiten muß. Wie wir wissen, geschieht dies in der Leber durch die Carotinase, welche aber nur unter dem Einfluß von Thyroxin und Vitamin E wirksam ist. Es muß daher verständlich werden, daß ein Individuum, dessen Schilddrüsentätigkeit reduziert ist und dessen Körper aus diesem Grunde nur über verminderte Mengen von Schilddrüsenhormon verfügen kann, weniger günstig mit Vitamin A versorgt wird als ein schilddrüsengesundes. Wir dürfen darnach aber auch annehmen, daß die Bevölkerung in einem Kropfendemiegebiet für eine Vitamin-A-Endokarenz prädisponiert ist. Bei schweren Schäden des Leberparenchyms wird die Produktion der Carotinase gestört sein, wonach es auch wieder zu einer Störung in der Vitamin-A-Bildung kommt.

Nun läßt sich noch denken, daß durch gewisse Stoffwechselstörungen das Vitamin A nicht an den Verbrauchsort gelangen oder dort zur vollen Wirkung kommen kann. Bei der Hyperthyreose wurden hohe Vitamin-A-Werte in der Leber (W o l f f), jedoch geringer Vitaminspiegel im Serum und sehr schlechte D.A.-Werte gefunden. Demnach muß eine Störung in der Mobilisation der Leberdepots vorliegen. Am Verbrauchsort selbst besteht die Möglichkeit einer Wirkungseinschränkung des Vitamin A durch antagonistische (eventuell konkurrenzierende oder strukturändernde) Stoffe, vielleicht durch das Thyroxin.

Zusammenfassend ergeben sich für die Entstehung eines Vitamin-A-Mangels folgende Faktoren:

Exokarenz: Vitamin-A-Zufuhr in der Nahrung geringer als der Minimalbedarf eines gesunden Organismus.

Enterokarenz: Resorptionsstörungen des Vitamin A infolge:

- a) schlechter Fettvehikel
- b) ungenügender Galle
- c) ungenügender Pankreasfermente
- d) Störungen der Darmmotilität.

Endokarenz:

A. Erhöhter Vitaminbedarf (relative Endokarenz) infolge:

- a) Wachstum
- b) Gravidität und Laktation
- c) Infektionskrankheiten
- d) einseitiger Ernährung.

B. Verwertungsstörungen des Vitamin A durch:

- a) Hinderung der Synthese von Vitamin A
- b) Mobilisationsstörung der Leberdepots
- c) Wirkungseinschränkung durch Einfluß antagonistischer Stoffe.

III. Vitamin A und Schilddrüse

a) Klinisch-epidemiologische Beobachtungen

Die ersten Beschreibungen über Strumabildung im Zusammenhang mit Hemeralopie sind uns von Valentin 1784—1789 und Thouvenel 1792 überliefert. Rhein referiert an der internationalen Kropfkonferenz in Bern 1927 eingehend über diese beiden Autoren. Valentin beobachtete während fünf Jahren ca. 700

Fälle von gehäuft auftretenden Strumen und eine ungefähr gleich große Anzahl von Nachtblindheit unter den Soldaten der Kaserne Ste-Catherine in Nancy. Thouvenel spricht von epidemischen Strumen, die er vielfach in Garnisonen am Rhein in Verbindung mit Hemeralopie auftreten sah. 1862 berichtet Lebert näheres über eine Kropfepidemie, die er in der Garnison Silberberg (Schlesien) beobachtete. Er stellte dabei keine Hemeralopien fest, jedoch vermehrte Heiserkeit und Husten. Wegen Fehlens der Nachtblindheit wurde bei dieser Epidemie nicht an einen Mangelfaktor in der Nahrung gedacht und nur eine Jodtherapie eingeleitet, wobei innerhalb von 1—7 Wochen in ca. 75% Heilung und beim Rest eine bedeutende Besserung eintrat. «Unangenehme Nebenwirkungen» wurden bei dieser Behandlung nicht festgestellt. Lebert zitiert anhand der damaligen Literatur noch verschiedene Kropfepidemien. Der Mangel in der Ernährung scheint ihm aber dabei nicht bekannt gewesen zu sein. Er erwähnt nur, daß neben guten therapeutischen Erfolgen mit Jod auch Jodresistenz beobachtet wurde.

Seither sind noch zahlreiche weitere Kropfepidemien beschrieben worden (Wagner v. Jauregg, St. Loup, Holler und Scholl, Haubold). Ergänzend zu Rhein möchten wir zusammenfassend folgende für uns wesentliche Charakteristika solcher Epidemien erwähnen:

1. Die epidemische Struma wird nur in Zonen beobachtet, welche als Kropfendemiegebiete zu bezeichnen sind.
2. Stets bleiben Offiziere und Vorgesetzte von der Schilddrüsenhyperplasie unbetroffen, selbst wenn sie mit der Truppe oder mit den Zöglingen zusammenleben.
3. Es besteht weitgehend eine Koinzidenz mit Hemeralopie oder andern Vitamin-A-Karenzerscheinungen.
4. Gelegentliche Resistenz der epidemischen Strumen gegenüber einer Jodtherapie oder auch Intoleranz für alleinige Jodbehandlung.
5. Vermehrte Neigung zu Hyperthyreosen.
6. Beste therapeutische Erfolge durch Wechsel auf vitamin-, eiweiß- und fettreiche Nahrung mit besondern Vitaminzulagen und — nach Ausgleichung des Vitamindefizites — Jodverabreichung in kleinen Dosen.

b) Experimentelle Beobachtungen über die Wirkung von Vitamin A und Thyroxin auf die Peripherie und die Schilddrüse

Diese hier grob umrissenen Erkenntnisse führten zum Bestreben, unter zielgerichteten Experimenten, weiteren klinischen Beobachtungen und Untersuchungen auf dem Gebiete des Ernährungsproblems, die Zusammenhänge im speziellen zwischen Vitamin A und der Strumagenese abzuklären. Aus der mannigfaltigen Literatur über dieses Fragegebiet möchten wir die wesentlichsten Feststellungen kurz zusammenfassen:

Vitamin A bremst die periphere Wirkung des Thyroxins:

1. Sowohl die durch die Thyroxingaben beschleunigte Metamorphose als auch die dabei auftretende Gewichtsabnahme und Wachstumshemmung können bei Amphibienlarven durch Vitamin A aufgehoben werden (Eufinger und Gottlieb, Fleischmann und Kann). Auch bei Säugetieren werden durch Thyroxin erzeugbare Wachstumshemmung und Gewichtsabnahme bei Vitamin-A-Verabreichung verhindert (Abelin, v. Euler und Klusmann, Wendt).
2. Vitamin A schützt die durch Thyroxin mobilisierten Kohlehydratbestände, z. B. den Glycogengehalt in der Leber (v. Euler und Klusmann, Schneider, Wegelin).
3. Der mit Thyroxin gesteigerte Grundumsatz kann mit Vitamin A gesenkt werden, oder bei gleichzeitigen Gaben von Thyroxin und Vitamin A kommt die Steigerung gar nicht zu Stande (Abelin, Sadhu und Brody).
4. Der bei Hyperthyreosen gesteigerte GU kann meist mit Vitamin A gesenkt werden (Wendt, Dietrich, Pinna, Haubold).
5. Der Serumlipoidspiegel wird durch Vitamin A gehoben, bei Hyperthyreose ist er gesenkt (Wegelin, Wendt).
6. Der durch Thyroxinzufuhr auftretende Verlust von Vitamin C in Nebennieren und Leber wird durch Vitamin A aufgehoben (Mosonyi).
7. Unter Thyroxinzufuhr vermehren sich Mitosen in der Leber. Nach Vitamin-A-Zugabe tritt diese Erscheinung nicht auf (Wegelin).

Vitamin-A-Mangel führt zu hyperthyreotischen Erscheinungen, ein Überangebot von Vitamin A zu hypothyreotischen Symptomen:

8. Bei der Vitamin-A-Mangelstruma treten vermehrt hyperthyreotische Symptome auf. Eine Jodtherapie ist oft mit thyreotoxischen Nebenerscheinungen begleitet (Barre, Fuchs, Richard, Haubold).
9. Im Tierexperiment tritt unter A-Avitaminose eine Steigerung des Grundumsatzes ein (Chevallier, Chevallier und Baert).
10. Bei A-Hypervitaminose sind verschiedene Symptome von Hypothyreose zu beobachten (Sulzberger und Lazar).

Störungen nach Überangebot von Vitamin A werden durch Thyroxin gebremst. Vitamin-A-Mangelercheinungen durch Thyroxin verstärkt:

11. Sonst tödlich verlaufende experimentelle A-Hypervitaminose kann durch Thyroxin entgiftet werden (Fasold und Peters).
12. Die pathologischen Hautveränderungen bei Vitamin-A-Mangel werden durch Thyroxin verstärkt (Mouriquand).

Vitamin-A-Mangel führt zu Störungen der Jodverwertung und zum Teil zu Schilddrüsenhyperplasien:

13. Lipsett und Winzler untersuchten die Radiojodaufnahme bei Vitamin-A-Mangel-Ratten. Sie konnten dabei feststellen, daß die Verwertung des aufgenommenen J^{131} gegenüber Kontrolltieren verändert war. Die Schilddrüsen der Mangelratten zeigten im Gegensatz zu den Kontrollen verminderte Werte von organischem und erhöhte Werte von anorganischem J^{131} . Das Jodspeichervermögen der Mangelschilddrüsen war gegenüber jenem der normalen unverändert. Es wurde daraus auf eine Verwertungsstörung des Jodes in der Vitamin-A-Mangelschilddrüse geschlossen.
14. Der Gehalt an TSH der Hypophysen von unter Vitamin-A-Karenz stehenden Tieren ist erhöht (Schulze und Hundhausen, Sadhu).
15. Bei Vitamin-A-Mangel vergrößert sich das absolute und gegenüber dem Körpergewicht relative Schilddrüsengewicht (dieselben).

16. Zugleich zeigt sich histologisch eine Neigung zur Aktivierung des Schilddrüsenparenchyms (S c h u l z e und H u n d h a u s e n).
17. M c C a r r i s o n kann in Coonoor (Indien) bei Ratten unter Ausschluß von Carotin- und Vitamin-A-Trägern in der Nahrung Schilddrüsenhyperplasien vom lymphadenoiden Typus erzeugen. (J o s s e l i n d e J o n g gelingt in Utrecht die Bestätigung dieser Befunde trotz strenger Beachtung der Diätvorschriften von McCarrison nicht.) McCarrison schließt auf eine schlechte Jodverwertung in der Vitamin-A-Mangelschilddrüse.
18. Nach S a e g e s s e r «besteht die Möglichkeit, daß ein unzureichendes Vitamin-A-Angebot über den Weg des Lipoidstoffwechsels die Bindungsfähigkeit für Jod in einer Weise herabsetzen kann, daß der Jodumsatz in entscheidendem Maße beeinflußt (herabgesetzt, Ref.) wird».

Der Vitamin-A-Stoffwechsel ist bei hypothyreotischen Zuständen gestört:

19. Bei der Blockierung der Thyroxinsynthese durch Thiouracil werden die Provitamine A vermehrt wieder in den Faeces ausgestoßen (C a m a und G o o d w i n, C h a n d a, M c N a u g h t und O w e n).
20. Das Thyroxin spielt eine maßgebende Rolle bei der Umwandlung der Carotinoide in Vitamin A. Ohne Thyroxin ist diese Aktion nicht möglich (F a s o l d und H e i d e m a n n, D r i l l und T r u a n t).
21. Der Leber geht das Speichervermögen für Vitamin A verloren, wenn Thyroxinmangel besteht (S c h n e i d e r und W i d m a n n, W e n d t).

Tab. 6: Übersicht über die Wirkungen von Thyroxin und Vitamin A auf den Organismus:

(+ = Förderung, Erhöhung; — = Hemmung, Erniedrigung)

Periphere Funktionen:

	Thyroxin	Vitamin A	A-Mangel	Thyroxin-Mangel
Wachstum	—	+	—	
Körpergewicht	—	+	—	
Leberglykogen	—	+	—(?)	
Vitamin C in Leber und Nebennieren	—	+	—(?)	
Serumlipoidspiegel	—	+	—(?)	

	Thyroxin	Vitamin A	A-Mangel	Thyroxin Mangel
Metamorphose	+	—		
Zellmitosen in der Leber	+	—		
Grundumsatz	+	—	+	—
Schilddrüse:				
Aktivierung	—	—	+	+
Hyperplasie	—	—	+	+
TSH-Produktion	—	—	+	+
Jodumsatz	+	+(?)	—(?)	—

Aus dieser Zusammenstellung geht deutlich hervor, daß sich die Wirkungen von Thyroxin und Vitamin A in der Peripherie gegensinnig verhalten. Dementsprechend ist eine gleichsinnige Wirkung von Thyroxin und Vitamin-A-Mangel ersichtlich, wobei uns die Beeinflussung des Grundumsatzes besonders wichtig erscheint. (Der Vitamin-A-Mangel erzeugt in der Peripherie gewissermaßen eine Hyperthyreose.) Im Gegensatz dazu finden wir im Schilddrüsengeschehen, bei welchem wir die zentrale Regulation einbeziehen, eine gleichsinnige Wirkung von Thyroxin und Vitamin A, sodaß, vice versa, der Vitamin-A-Mangel gegensinnig zu Thyroxin wirkt. (Von der Schilddrüse aus gesehen, müßte demnach beim Vitamin-A-Mangel eine Hypothyreose entstehen.) Es ergibt sich somit eine Divergenz der Wechselwirkungen dieser Faktoren zwischen Peripherie und Schilddrüsenrayon, welche wir vorläufig noch nicht erklären können. In Bezug auf den Grundumsatz scheint es uns wichtig zu notieren, daß dieser eine Resultante aus verschiedenen Faktoren ist, wozu wir nun vermutlich den Vitamin-A-Mangel als solchen mit seinen Einflüssen auf die Peripherie auch zu rechnen haben.

c) Gleichgewicht zwischen Thyroxin und Vitamin A

Nach den experimentellen und klinischen Beobachtungen unter den Punkten 1—15 können wir schließen, daß der Organismus zur Erhaltung eines normalen Stoffwechsels ein stabiles Gleichgewicht zwischen Thyroxin und Vitamin A anstrebt, damit es nicht zum Überwiegen der einen oder andern Komponente kommt. Am nahelegendsten ist die Gegenregulation dieser beiden Wirkstoffe unter

sich selbst. So haben wir durch die Feststellungen 16—21 erfahren, daß durch einen Vitamin-A-Mangel die Thyroxinbildung gehemmt wird. **Ein normaler Vitamin-A-Standard begünstigt die Thyroxinproduktion.**

Aus den Experimenten 22—24 geht hervor, mit welcher kräftigen Potenzen das Thyroxin zur Ausbalancierung dieses Gleichgewichtes fähig ist. Ohne Thyroxin keine Vitamin-A-Bildung im Organismus! **Für einen normalen Vitamin-A-Haushalt ist eine angemessene Thyroxinmenge unbedingt notwendig.**

Im physiologischen Rahmen bilden Thyroxin und Vitamin A eine gewisse Funktionseinheit, und erst auf der Ebene vom Versagen der Regulation, sei es durch experimentell erzwungene Zustände, sei es durch Mangelverhältnisse oder krankheitsbedingte Störungen der regulatorischen Fähigkeiten, können wir von eigentlichen antagonistischen Wirkungen der beiden auf die Peripherie des Organismus sprechen.

In der nachfolgenden Figur (Abb. 1) haben wir versucht, die Relationen zwischen Thyroxin und Vitamin A zu veranschaulichen.

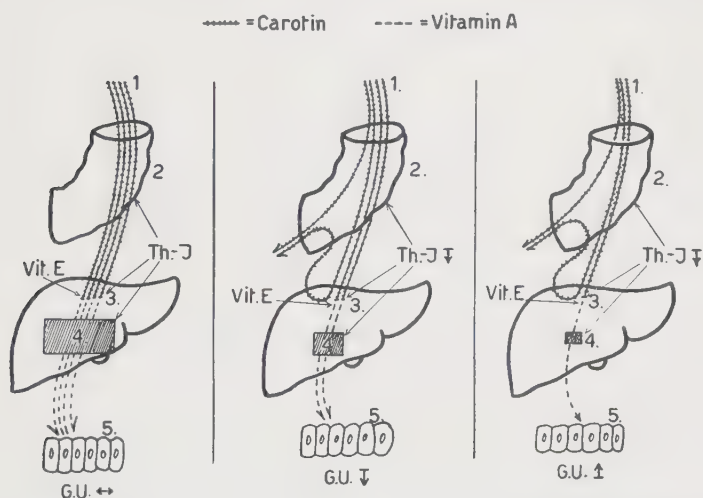


Abb. 1 Schema der Vitamin-A-Verwertung unter dem Einfluß von Thyroxin.

Legende: 1. Nahrung, 2. Resorption, 3. Umwandlung von Carotin in Vitamin A, 4. Speicherung, 5. peripheres Gewebe. Th.-J = Thyreoidea-Jod (u. a. Thyroxin), G. U. = Grundumsatz.

Erläuterung: *Links* sind optimale Verhältnisse dargestellt. *Mitte*: Der Organismus steht unter Thyroxinmangel. Die Resorption von Carotinoiden ist behindert, ein Teil davon wird direkt wieder ausgeschieden. Die Umwandlung in Vitamin A ist gehemmt. Ein Teil der resorbierten Carotinoide wird nicht verwertet und vermutlich durch die Galle wieder ausgeschieden. Die Depotbildung von Vitamin A in der Leber ist gestört. Der G.U. ist meist gesenkt. *Rechts* kommt zur schlechten Verwertung des Vitamin A durch den Thyroxinmangel noch der Carotinoidmangel. Die Versorgung des Organismus mit Vitamin A wird denkbar ungünstig. Der G.U. ist oft erhöht.

In den nachfolgenden drei Figuren (Abb. 2—4) werden die Verhältnisse des Schilddrüsenstoffwechsels, die Verwertung von Jod unter dem Einfluß von Vitamin A schematisch dargestellt. In Abb. 2 sind vorerst wiederum normale Zustände aufgezeichnet.

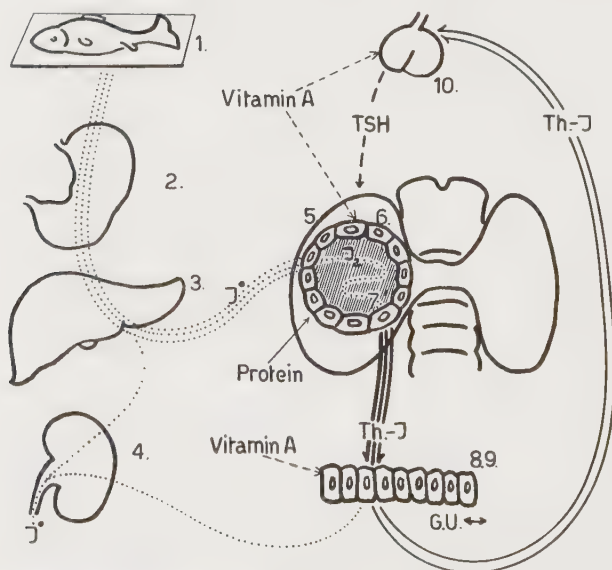


Abb. 2 Schema des normalen Schilddrüsen-Jod-Stoffwechsels.

Legende: 1. Nahrung, 2. Resorption des Jodes, 3. Dejodase in der Leber, 4. Ausscheidung, 5. Selektive Aufnahme des Jodjons durch die Schilddrüsenzellen, 6. Oxydation des Jodjons zu molekularem J_2 , 7. Aufbau zu Dijodtyrosin, Trijodothyronin (Roche) und Thyroxin, Deponierung als Thyreoglobulin, Wiederabbau durch proteolytische Fermente in jodiertes Polypeptid und Abtransport in

die Peripherie (8), 9. Peripherie-Zwischenhirn-Hypophyse-Antagonismus, 10. Regulation durch Zwischenhirn-Hypophyse. (vergl. Bansi.) Die Angriffspunkte der Vitamin-A-Wirkung sind eingezeichnet. Es bestehen normale Grundumsatzwerte.

Nach völligem Vitamin-A-Entzug aus der Nahrung konnten im Tierexperiment teilweise Schilddrüsenhyperplasien erzeugt werden trotz genügender Jodzufuhr. Unter der A-Avitaminose ist demnach die Verwertung des aufgenommenen Jodes zu Thyroidea-Jod so mangelhaft, daß eine kräftige Stimulierung der Schilddrüse durch TSH erfolgt und konsekutiv eine Hyperplasie entstehen kann. In Abb. 3 sind diese Zustände berücksichtigt.

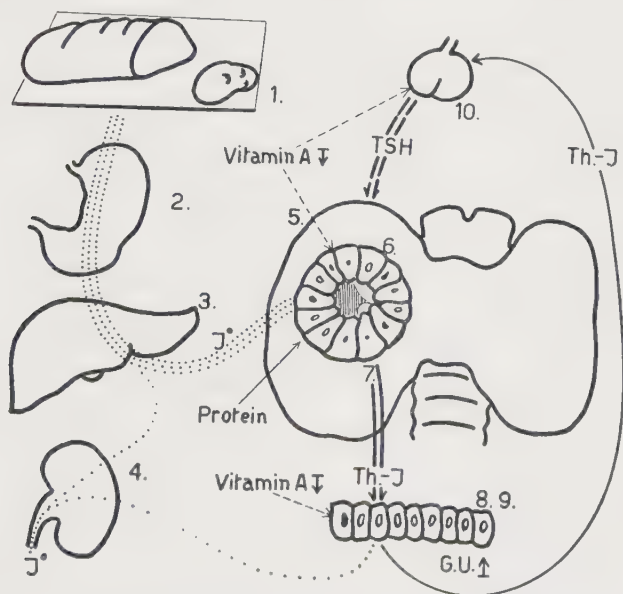


Abb. 3 Schema des Jodstoffwechsels bei experimenteller A-Avitaminose. (Legende vergl. Abb. 2)

Erläuterung: Trotz ausreichender Jodversorgung besteht durch die Auswirkung des gänzlichen Vitamin-A-Mangels eine Hemmung in der Thyroidea-Jod-Synthese. Es kommen verminderte Mengen von Th.-J. in den Umlauf. Über das Zwischenspiel von Peripherie-Zwischenhirn-Hypophyse kommt es zur Mehrproduktion von TSH, wenn der Th.-J.-Spiegel unter die optimalen Werte sinkt. Der G.U. ist oft erhöht.

Nach den besprochenen Beobachtungen entsteht die epidemische Struma unter dem Umstand, daß sich zu einem vorbestehenden Jodmangel noch ein Vitamin-A-Mangel gesellt. In Abb. 4 haben wir die erwähnten Verhältnisse schematisch dargestellt.

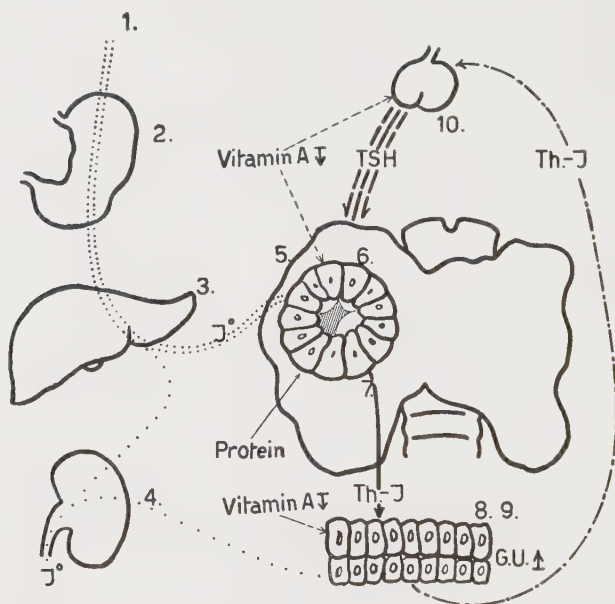


Abb. 4 Schema der Stoffwechselverhältnisse bei der epidemischen Struma (Vitamin-A-Mangel und Jodmangel).

Erläuterung: Die Jodzufuhr ist mangelhaft, zudem wird das zur Verfügung stehende Jod infolge des Vitamin-A-Mangel für die Th.-J.-Gewinnung ungenügend verwertet. Der Th.-J.-Spiegel sinkt unter das erträgliche Maß, besonders dann, wenn die Peripherie durch Gravidität, chronische Infekte etc. vermehrt Th.-J. verbraucht (in der Zeichnung ist deshalb sinnbildlich die Zahl der Zellen in der Peripherie vermehrt). Es resultiert eine sehr kräftige Produktion von TSH, eine Aktivierung und Hyperplasie der Thyreoidea. Der G.U. ist oft erhöht.

Bei der Situation, wie sie in Abb. 4 vorliegt, ist die Produktion von Th.-J. aus zwei Gründen gehemmt. Einmal ist zu wenig Jod als Baustein vorhanden, und zweitens besteht eine Verwertungsstörung des Jodes auf Grund des Vitamin-A-Mangels. Das Bild ist aber erst

vollständig, wenn wir unter diesen Bedingungen noch den Vitamin-A-Stoffwechsel im Organismus berücksichtigen. Wir haben einen beträchtlichen Thyroxinmangel vor uns, der seinerseits die Carotinresorption und die Vitamin-A-Gewinnung gefährdet. Der hierdurch verstärkte Vitamin-A-Mangel ruft aber wieder einer Verschlechterung der Jodverwertung, und der Circulus vitiosus, wie wir ihn in Abb.5 skizzieren, ist geschlossen. Damit wird aber auch verständlich, daß unter solchen Umständen eine Strumaepidemie auftreten kann. Über die Frage der dabei oft beobachteten Hyperthyreose kommen wir später zu sprechen.

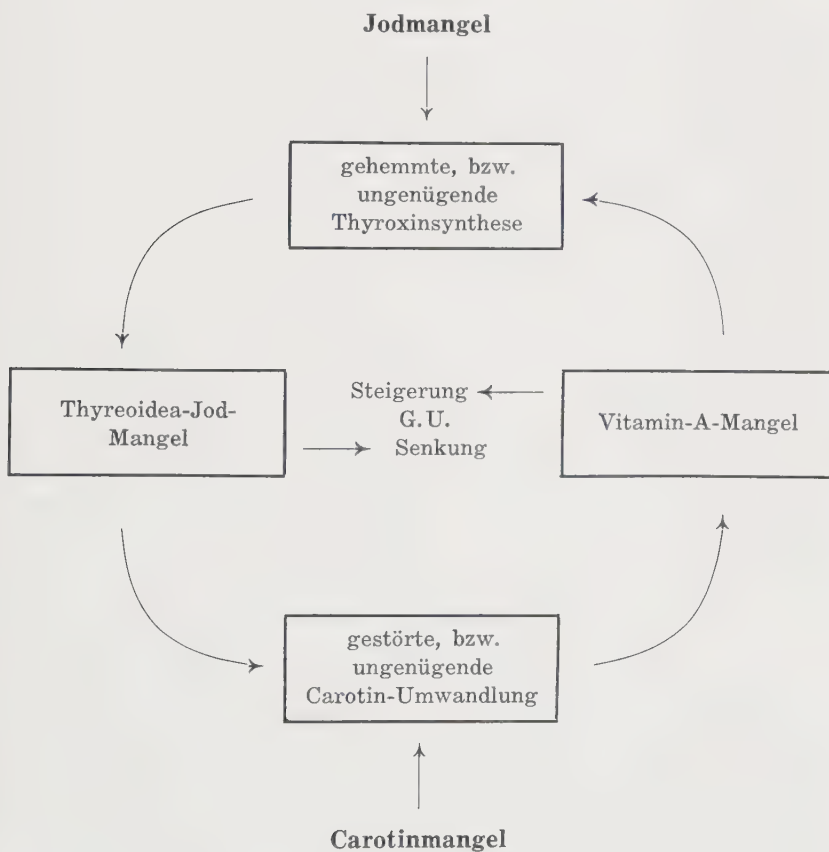


Abb. 5 Circulus vitiosus bei der epidemischen Struma.

Es wäre jedoch einseitig, wenn wir im Hinblick auf den Schilddrüsenstoffwechsel nur von der Bedeutung des Vitamin A sprechen würden, denn es steht fest, daß auch andere Vitamine hier ebenfalls eine Rolle spielen. Nur andeuten möchten wir noch, daß auch verschiedene Mineralstoffe, z. B. Fluor und Calcium im Thyroxinhaushalt von Bedeutung sind.

d) Bedeutung weiterer Vitamine im Jod-Thyroxinhaushalt

In Kürze seien folgende Beobachtungen erwähnt: Das Vitamin B₁ zeigt ein ähnliches Verhalten wie das Vitamin A. Hyperthyreotische Symptome können mit Vitamin-B₁-Verabreichung vermindert werden. Durch Thyroxin erwirkte Wachstumshemmungen im Tierversuch werden mit Vitamin B₁ aufgehoben. Schilddrüsen von Beri-Beri kranken Tieren enthalten viel weniger Thyroxin als Kontrollen. Bei Kühen wurden unter Vitamin-B₁-Mangel Strumen beobachtet, welche mit Vitamin B₁ und Jod geheilt werden konnten. Die Thyroxinempfindlichkeit des Vitamin-B₁-Mangel-Organismus ist sehr hoch (Wend t).

Vitamin C: Eine sonst tödlich verlaufende Hyperthyroxinämie kann durch Vitamin C entgiftet werden. Basedow-Beschwerden lassen sich beim Menschen mit Vitamin C vermindern. Es erfolgt darauf ein Anstieg des Körpergewichtes. Vitamin C steigert den Glycogengehalt in der Leber. Bei Skorbut treten hyperthyreotische Symptome auf. Hierbei wird — nach der Auslegung von Schulze und Linnemann — durch den Ausfall einer antithyreotropen Wirkung des Vitamin C dem TSH eine größere Angriffsfläche an der Schilddrüse ermöglicht. Durch Skorbutkost kann im Tierexperiment eine Hyperplasie der Schilddrüse erwirkt werden, welche auf Gaben von Ascorbinsäure wieder zurückgeht. Bei Meerschweinchen wird unter Vitamin-C-Mangel ein Anstieg des Schilddrüsen-Jodgehaltes beobachtet (McCarrison, Wend t). Das Vitamin D bewirkt bei genügender Anwesenheit einen Ruhezustand der Schilddrüse. Bei Verminderung des Vitamin-D-Gehaltes wird schon vor dem Auftreten von rachitischen Symptomen eine rasch sezernierende Schilddrüse gefunden (Nitschke). Saegesser stellt unter U.V.-Bestrahlung ein stark erhöhtes Jodspeichervermögen der Schilddrüse und ein erhöhtes Jodbindungsvermögen in der Peripherie fest. Bei Vitamin-D-Mangel kommt es zu einer

Jodverarmung der Gewebe, zu einer Herabsetzung der Jodumsetzungsgeschwindigkeit, was unter Umständen zu einer Kropfbildung führt. S a e g e s s e r prägt aber auch folgenden Satz: «Die Zufuhr kleiner Mengen Jod wirkt Vitamin-D-sparend und entlastet gleichzeitig die Schilddrüse.» Vom V i t a m i n E wissen wir durch G u g e n h e i m, daß es in engem Zusammenhang mit dem Thyroxin die Carotinase aktiviert.

Wir sehen also, daß neben dem Vitamin A noch andere Vitamine den Schilddrüsenstoffwechsel wesentlich beeinflussen. Allgemein gesprochen wird es sich darum handeln, daß die Vitamine durch ihr Mitwirken im Redox-System den Jodstoffwechsel in der Schilddrüse erleichtern, und daß bei einem Vitaminmangel eine Belastung der Schilddrüsentätigkeit eintritt, welche umso größer wird, je mehr Vitamine und je stärker diese ausfallen. «Diets in which several vitamin-deficiencies are combined are more potent in favouring the development of goiter than those deficient in a single vitamin.» (M c C a r r i s o n).

*e) Kurze Zusammenfassung der Vitamin-Thyroxin-Wirkungen
im Organismus*

- A. Vitamin-A-Zufuhr hemmt, Vitamin-A-Mangel verstärkt hyperthyreotische Symptome in der Peripherie. Vitamin-A-Zufuhr erzeugt unter anderem hypothyreotische Erscheinungen.
- B. A-Hypervitaminose wird durch Thyroxin gebessert. A-Mangelerscheinungen werden in der Peripherie durch Thyroxin verstärkt.
- C. Vitamin-A-Mangel hemmt die Thyreoidea-Jod-Synthese. Auf einen dadurch entstehenden Thyreoidea-Jod-Mangel setzt konsequent zentrale Stimulation ein.
- D. Thyroxinmangel erzeugt Vitamin-A-Mangel durch Hemmung der Carotinresorption, durch Hemmung der Vitamin-A-Gewinnung aus den Carotinoiden und durch Störung der Vitamin-A-Speicherung in der Leber.
- E. Verschiedene weitere Vitamine beteiligen sich ebenfalls maßgebend am Schilddrüsenhaushalt, sodaß durch eine allgemeine Hypovitaminose die Strumabildung begünstigt wird.

f) Folgerungen aus den Ergebnissen der Literatur

Nach dem heutigen Stand der Forschung hat man sich in Bezug auf die Aetiologie der endemischen Struma auf einer Basis gefunden. Abgesehen von der Infektstruma (Chagaskrankheit) ist es letzten Endes immer der absolute oder relative *Thyreoida-Jod-Mangel*, durch den die Struma mittels vermehrter TSH-Produktion erzeugt wird. Auf Grund der bisherigen Feststellungen können wir nun für die epidemische Struma ebenfalls den Th.-J.-Mangel verantwortlich machen. Als wesentlichster exogener Faktor gilt bei ihr der Vitamin-A-Mangel mit seinen bis zur Thyroxinsynthese eingreifenden Wirkungen. Wir sind aber überzeugt, daß jede volkstümliche oder kriegswirtschaftlich bedingte Mangelernährung zu einem Polyvitamin-Mangel führt, wobei noch weitere Vitamine als Biokatalysatoren wegfallen, die den Fermentstoffwechsel des Schilddrüsengewebes und die Gesamtsituation des Organismus ebenfalls in Bezug auf den Th.-J.-Bedarf beeinflussen. (H a u b o l d hat denn auch seine Strumapatienten nicht nur mit Vitamin A behandelt, sondern regelmäßig auf möglichst komplexe Vitamin- und Mineralstoffzufuhr bei eiweiß, fett- und frischgemüsereicher Ernährung geachtet.)

Auf den Gedanken des Thyroxinmangels als Ursache der endemischen und epidemischen Strumen zurückkommend, möchten wir noch einmal R h e i n zitieren mit der Beobachtung, daß Strumaepidemien stets nur in Endemiegebieten konstatiert wurden. Kropfendemiegebiete sind aber mit wenigen, zurzeit noch nicht abgeklärten Ausnahmen als Jodmangelgebiete erkannt. Einerseits kommt es im Jodmangelgebiet bei Vitamin-A-Mangel zu dem vorhin besprochenen *Circulus vitiosus*, anderseits scheint die gesunde, nicht vorbelastete Schilddrüse, wie sie in endemiefreien Gebieten zu treffen ist, beim Menschen auch durch schwere Vitamin-A-Mangelzustände kaum merklich beeinflußt zu werden. So vermissen wir öfters Beobachtungen über ungewohntes Vorkommen von Strumen auch bei Meldungen von weit um sich greifenden Vitamin-A-Mangelercheinungen (B l o c h, M e i s t e r). China wird als klassisches Land des Vitamin-A-Mangel bezeichnet, und trotzdem besteht es mehr als zur Hälfte aus kropffreien Gebieten (vergl. Kropfkarte von E g g e n b e r g e r 1926). Solche Feststellungen berechtigen uns zur Annahme, daß beim Menschen in praxi eine Vitaminmangelstruma nur auf Grund eines vorbestehen-

den Jodmangels entstehen kann. Auf diesen Gedanken werden wir bei der Besprechung der Prophylaxe der epidemischen Struma zurückkommen.

Es beschäftigt uns nun noch die Frage, warum bei der Vitaminmangelstruma gehäuft thyreotoxische Erscheinungen auftreten. Nach Chevallier und Baert steigert der Vitamin-A-Mangel den Grundumsatz. Diese Wirkung kann sich vermutlich auf zwei Wegen ergeben: Einmal besteht die Möglichkeit, daß der Vitamin-A-Mangel an sich auf die Peripherie grundumsatzsteigernd wirkt, denn der Grundumsatz ist nicht nur als thyreogen bedingte Funktion zu betrachten. Andererseits kann die Steigerung des G.U. auf einem Überwiegen der Thyroxinkomponente über die Vitaminkomponente beruhen. Für die letztere Möglichkeit könnte der Umstand sprechen, daß nach Jodtherapie bei Vitaminmangelstrumen öfters thyreotoxische Störungen auftreten. Haubold und Richard machen daher für die Gruppe der in Frage stehenden Hyperthyreosen das Überwiegen der Jodkomponente über die Vitaminkomponente verantwortlich. Richard spricht hier von einem eigentlichen Jodbasedow und stellt ihn in dieser Form auch außerhalb den Zonen der Strumaepidemie fest. Seine Überlegungen begründet dieser Autor damit, daß in weniger ausgesprochenen Endemiegebieten als jenem der Schweiz, wo die Nahrungsjodversorgung besser ist — die Jodkomponente also mehr Übergewicht erlangt — die Zahl der Hyperthyreosen gegenüber jener der gewöhnlichen Strumen in der klinischen Erfassung bedeutend ansteigt. Wir müssen uns jedoch wieder vergegenwärtigen, daß das Krankengut in der Klinik nur sehr bedingt epidemiologische Schlüsse zuläßt. Gerade in dieser Situation ist das klinische Material u. E. ungeeignet für Folgerungen auf die epidemiologischen Zustände, denn in einem Gebiet, wo seltener große und komprimierende Strumen auftreten, werden nur noch die Hyperthyreosen klinikbedürftig. Daß sich aber die absolute Zahl von Hyperthyreosen mit Verbesserung des Nahrungsjodniveaus verkleinert, haben Nelson, McClure, MacClendon und Eggenberger gezeigt. Ein weiteres Argument gegen die Konzeption, daß die Hyperthyreose Folge eines Überwiegens der Jodkomponente über die Vitamin-Komponente sei, stellen die Ergebnisse nach der Einführung der Jodkochsalzprophylaxe in der Schweiz dar. In unserem starken Endemiegebiet, wo mit Sicherheit in der Krisenzeit nach dem ersten Weltkrieg gewisse Vitamin-A-Mangelzustände herrschten — daß sie auch noch heute

vorkommen, werden wir in unsern eigenen Untersuchungen zeigen — konnte durch die eingehende Arbeit von Flück eine Mehrung von Hyperthyreosen nach der Einführung des jodierten Kochsalzes ausgeschlossen werden.

In endemiefreien Gebieten müßte sich auch ein Vitaminmangel in Bezug auf eine Mehrung von Hyperthyreosen sehr schwerwiegend auswirken. In der Literatur fanden wir jedoch keine Beobachtungen solcher Zustände. Wir müssen demnach die Hyperthyreosenneigung der Vitaminmangelstruma anderweitig zu erklären suchen. Vermutlich sind hier die Begriffe Hyperthyreose oder Thyreotoxicose insofern nicht ganz zutreffend, als sie uns zu stark an das Schilddrüsengeschehen binden, während wir zur Auffassung gelangen, daß diese toxischen Erscheinungen auch durch die Peripherie beeinflusst sein können. Selbstverständlich ist zugegeben, daß die Peripherie unter dem Einfluß der regulatorischen Fähigkeiten der Schilddrüse steht, doch die Toxicose scheint von der Peripherie auszugehen und nicht von einer Giftwirkung oder Hyperaktivität der Schilddrüse. Eine Erklärung für diesen Standpunkt finden wir in den Feststellungen von Saegesser. Nach Saegesser handelt es sich bei der Hyperthyreose nicht um eine Thyroxinwirkung, sondern um eine Störung des Jodstoffwechsels, um eine Herabsetzung der Jodumsetzungsgeschwindigkeit in der Peripherie unter das erträgliche Minimum. Die Höhe der Jodumsetzungsgeschwindigkeit ist teilweise abhängig von der Wertigkeit der Schilddrüse, d. h. durch eine geschädigte, minderwertige Schilddrüse wird das Jodbindungsvermögen des Organismus herabgesetzt, es kommt zu einer negativen Jodbilanz des Körpers und damit zu einer Verminderung der Jodumsetzungsgeschwindigkeit. Für den Vitamin-D-Mangel hat Saegesser die Verminderung des Jodbindungsvermögens im Organismus nachgewiesen und hält sie auch für den Vitamin-A-Mangel für möglich. Darnach ist es gut denkbar, daß bei einer durch den Jodmangel in ihrer Leistung verminderten Schilddrüse und einem zusätzlichen Vitaminmangel die Jodumsetzungsgeschwindigkeit so stark reduziert wird, daß toxische Erscheinungen auftreten. Mit Saegesser läßt sich auch die vermehrte Empfindlichkeit der Jod-Vitaminmangelstruma auf therapeutische Joddosen erklären: Größere, wiederholte Jodgaben bedingen auf Grund des verminderten Jodbindungsvermögens eine Mehrausscheidung von Jod und führen zu einer noch stärkeren Jodverarmung des Körpers, was eine weitere Herabsetzung des Jodumsatzes nach sich zieht.

Es wird nun auch der Umstand begreiflich, daß die Kinder, ob-
schon diese auf einen Vitaminmangel viel empfindlicher reagieren,
viel seltener die sogenannten thyreotoxischen Symptome zeigen als
die Erwachsenen, denn die kindliche Schilddrüse ist weniger lang der
Noxe des Jodmangels ausgesetzt, weniger entartet und besitzt daher
noch größere funktionelle Werte; das Jodbindungsvermögen ist
größer.

Wenn wir nun die kindliche Schilddrüse im Endemiegebiet durch
prophylaktische Nahrungsjoddosen der Jodmangelnoxe entledigen,
so bleibt sie leistungsfähig bis ins Alter, analog der Schilddrüse im
kropffreien Gebiet. Das Jodbindungsvermögen und damit die Jod-
umsetzungsgeschwindigkeit werden viel eher optimal bleiben. So
wird auch kaum ein Vitaminmangel «thyreotoxische» Erscheinun-
gen verursachen können. Zur Bildung von autonomen Strumakno-
ten, die sich nicht mehr an die zentrale Regulation halten und ver-
mutlich sehr oft für das Entgleisen der Schilddrüsenfunktion be-
sonders in Richtung der Hyperthyreose verantwortlich sind, wird
ebenfalls kein Anlaß bestehen.

Überleitend zu unsern eigenen Untersuchungen erwähnen wir
nochmals, daß auch außerhalb von Strumaepidemien der Vitamin-A-
Mangel in Jodmangelgebieten als strumigener Faktor eine Rolle
spielen kann. Richard schätzt für die Strumagenese in der
Schweiz von Jodmangel zu Vitamin-A-Mangel ein Verhältnis von
100:6 bis 10. Es wird uns damit auch auf dem Boden der Schweiz
die Möglichkeit gegeben, den Zusammenhang zwischen Vitamin-A-
Mangel und Strumagenese nachzuprüfen.

IV. Eigene Untersuchungen

a) Voraussetzung

Mit unsern Untersuchungen verfolgten wir den Zweck, das Pro-
blem des Zusammenhanges zwischen Vitamin-A-Mangel und Struma-
genese nachzuprüfen und in Verbindung damit einen Beitrag zur
Frage über die Verbreitung des Vitamin-A-Mangels bei den üblichen
Ernährungsverhältnissen in einem noch ausgeprägten Kropfende-

miegebiet der Schweiz zu leisten. Mittels der Dunkeladaptation haben wir Wöchnerinnen auf einen eventuellen Vitamin-A-Mangel und gleichzeitig deren Schilddrüsen sowie die Schilddrüsen der zugehörigen Neugeborenen auf eventuelle Hyperplasien untersucht.

Die Möglichkeit von Vitamin-A-Analysen in der Nahrung war uns nicht gegeben; so konnte auch nicht zu einem Verhältnis von Exokarenz zu Entero- und Endokarenz Stellung genommen werden. Dabei ist aber zu bemerken, daß wir nur klinisch gesunde Wöchnerinnen untersuchten, bei denen krankheitsbedingte Entero- oder Endokarenz nicht in Frage kamen. Über den Mehrbedarf an Vitamin A bei Graviden und stillenden Wöchnerinnen ist man sich ziemlich einig. Darnach können wir annehmen, daß wir bei der «normalen» Ernährungslage doch noch auf Vitamin-A-Karenzfälle stoßen.

Der Hauptgrund, daß wir Wöchnerinnen wählten, ist folgender: Neben der Untersuchung der Wöchnerin gibt uns gleichzeitig die Schilddrüse des zugehörigen Säuglings Gelegenheit zu Beobachtungen. Ist diese kropfig entartet, so haben wir eine Struma vor uns, von der wir sicher sind, daß sie nur in den letzten Monaten entstehen konnte. Innerhalb dieser kurzen Zeit mußten also strumigene Faktoren auf Mutter und Kind einwirken. Wir haben beim Kind eine Struma in statu nascendi vor uns und können in Parallele dazu dies auch von der mütterlichen Schilddrüse annehmen. Zu unterstreichen ist, daß sich unser Untersuchungsgut aus dem Kanton Aargau rekrutiert, dessen feucht-nebligtes Klima bekannt ist. Andererseits steht nach Schaub fest, daß die Kropfendemie im Kanton Aargau gegenüber andern Kantonen noch stark verbreitet ist. Zur Zeit unserer Untersuchungen verwendete der Kanton Aargau erst 7% jodiertes Kochsalz. Unter solchen Voraussetzungen erwarteten wir für unsere Verhältnisse ein Maximum an Fällen mit Vitamin-A-Karenz.

Unsere sämtlichen Wöchnerinnen waren klinisch euthyreotisch. Eine Auslese für unsere Kasuistik haben wir nur in dem Sinne vorgenommen, als wir möglichst viele Mütter untersuchten, deren Säuglinge vergrößerte Schilddrüsen aufwiesen, um sie mit Kontrollen zu vergleichen. Die für uns zugänglichste Methode, über den Vitamin-A-Haushalt unserer Probanden ein Bild zu gewinnen, war die Adaptometrie, obschon diese nur bedingt als Indikator für den Vitamin-A-Standard im Organismus bezeichnet wurde (Bicknell and Prescott, Lela und Booher, Campbell, Edmund

und Clemmesen, Jeans, Blanchard und Satterthwaite, Lasch und Kaloud, Lindquist, Nylund und With, Rapaport, Siegert und Thomsen, Wohl und Feldmann). Wir haben deshalb vorgängig der Adaptometrie Visus und Augenhintergrund untersucht und pathologische Fälle ausgeschaltet. Auf mikrochemische Vitamin-A-Bestimmungen im Serum haben wir deshalb verzichtet, weil dieses Verfahren trotz seiner größeren Umständlichkeit nur über einen momentanen Transportwert von Vitamin A im Serum und weniger über den ganzen Vitamin-A-Stoffwechsel Auskunft gibt (Nylund und With).

b) Technik der Adaptometrie

Wir hatten die äußerst günstige Gelegenheit, unsere Adaptometrien mit einem neuen, von Weidmann beschriebenen und äußerst zweckmäßig konstruierten Adaptometer vorzunehmen. Bei diesem Apparat sind alle Mängel, die den ältern Adaptometern anhaften, in genialer Weise behoben. Räumlich beansprucht das neue Gerät knapp einen halben Quadratmeter. Dem geringen Unterscheidungsvermögen der Netzhaut bei schwacher Helligkeit wird dadurch Rechnung getragen, daß mittels stufenloser Helligkeitseinstellung und automatischer Registrierung der erhaltenen Resultate eine lückenlose Reihe von Einzelbestimmungen durchgeführt wird. Die daraus resultierende Mittelwertskurve ergibt ein viel genaueres Bild über die Dunkelgewöhnung des Auges als die wenigen Bestimmungen bei andern Apparaten. Die Registrierung geschieht auf ein Millimeterpapier auf einer mittels einem Uhrwerk rotierenden Trommel. In der erwähnten Trommel befindet sich die verschiebbare Lichtquelle mit bekannter Helligkeit. Durch ein kleines Mattscheibensystem erhellt diese Lichtquelle von hinten her die Adaptometerfläche, welche ebenfalls eine Mattscheibe ist und sich am Ende der Trommel auf der Seite des Probanden befindet. Es ergibt sich daraus mit zunehmender Entfernung der Lichtquelle von der Adaptometerfläche eine quadratische Abnahme der Leuchtdichte der letzteren. Mit dem Lämpchen ist die außen an der Trommel angebrachte Registriervorrichtung fest gekoppelt. Im Zentrum der Adaptometerfläche befindet sich als Fixierpunkt ein kleines, schwaches Rotlicht, um den Nystagmus des Dunkelauges und das Infunktion-Treten von unbekannt vorbelichteten oder schon anfangs

der Untersuchung dunkeladaptierten Netzhautpartien zu verhindern. Auf Scharfsehprüfung im Dunkeln wird absichtlich verzichtet, weil diese mit der eigentlichen Adaptometrie nichts zu tun hat (van Beuningen, Tschermak und Heinsius). Der Kopf des Probanden wird vor dem Apparat so weit fixiert, daß das zu prüfende Auge die Adaptometerfläche in einem Sehwinkel von 12° erblickt; damit überragt diese mit Sicherheit das Dämmerungskotom. Nun wird das Auge für 10 Minuten mit einem möglichst nahe herangebrachten Ausbleicher von 1000 Apostilb (asb) helladaptiert ($1 \text{ asb} = 1 \text{ Lux auf Weiß}$). Nach dem Auslöschen dieses Lichtes kann sofort, ohne verzögernde Manipulationen, mit der Adaptometrie bei 1 asb begonnen werden. Auf Mydriatica wird verzichtet. Prinzipiell wird das Minimum perceptibile durch die Auftauchschwelle bestimmt, da die Prüfung durch die Verschwindungsschwelle Fehlerquellen mit sich bringt. (Nachbild von überschwelligen Reizen, leichte Ermüdbarkeit des DunkelAuges [Heinsius].)

Nach Abschluß der Prüfung, die einen Zug von 100 oder mehr Punkten liefert, ist noch die Kurve als Mittelwert aus diesen ausziehen. So erhalten wir ein Diagramm, von dem wir auf der Abszisse die Zeit in arithmetischer Verteilung und auf der Ordinate die Leuchtdichte in quadratischer Regression ablesen können.

Mit dem Adaptometer nach Weidmann haben wir 59 Wöchnerinnen auf der geburtshilflichen Abteilung des Kantonsspitals Aarau in den Monaten März bis Mai 1952 untersucht. Im Bestreben, unsere Resultate, mit denjenigen anderer Autoren zu normieren, rechneten wir die als normal, subnormal und pathologisch bezeichneten Ergebnisse von Fleisch und Posternak, Lindquist, Siegert und Thomsen, Wohl und Feldmann, Müller, Schultz und Lantsch auf unsere Lichtwerte um.

Auf Grund der erhaltenen Vergleichswerte kamen wir bei unserem Material zur folgenden Einteilung:

Gruppierung der Adaptometriebefunde:

- | | |
|-----------------------------|--|
| I. Gruppe (normal): | Adaptometriewert nach 25 Min. weniger als $\frac{1}{20000}$ Apostilb (asb). |
| II. Gruppe (subnormal): | D.A.-Wert nach 25 Min. zwischen $\frac{1}{20000}$ und $\frac{1}{10000}$ asb. |
| III. Gruppe (pathologisch): | D.A.-Wert nach 25 Min. mehr als $\frac{1}{10000}$ asb. |

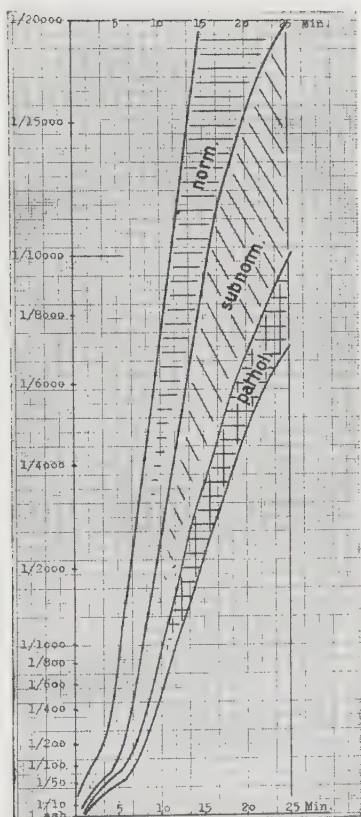


Abb. 6

Adaptometrie-Normen-Bereiche.

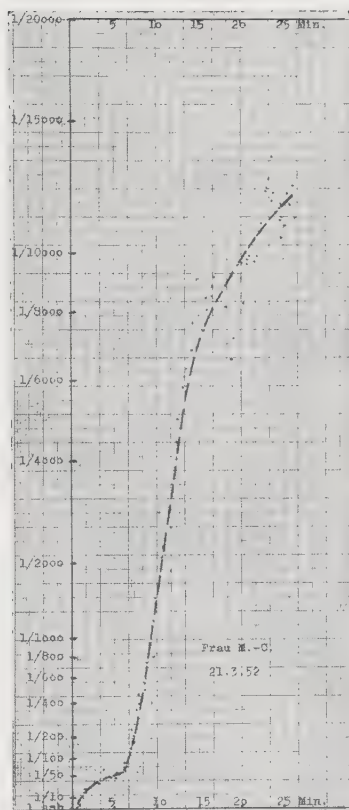


Abb. 7

Beispiel einer subnormalen Kurve.

Zu Abb. 7: In der Kurve, die einen Mittelwert aus den verschiedenen, durch Punkte notierten Einzelbestimmungen darstellt, ist nach den ersten fünf Minuten der Prüfung eine deutliche Abknickung festzustellen. Diese ist bedingt durch den Übergang der Zapfenadaptation in die Stäbchenadaptation. In den Zonen geringerer Helligkeit vergrößert sich die Streubreite der Werte der Einzelbestimmungen.

c) Untersuchungsbefunde

Wir haben noch vorausszuschicken, daß wir die Schilddrüsen der Neugeborenen nach W e s p i in nachstehende Kategorien aufteilen:

Kategorien der Neugeborenen-Schilddrüsen nach W e s p i:

- Kategorie I: Schilddrüse unfühlbar
- Kategorie II: Isthmus fühlbar
- Kategorie III: Seitenlappen dazu knapp fühlbar
- Kategorie IV: Seitenlappen fühlbar
- Kategorie V: Seitenlappen sehr gut fühlbar
- Kategorie VI: sichtbare Struma

Die ersten drei Kategorien sind noch als normale Schilddrüsen zu bewerten, die Kategorien IV—VI müssen endemiologisch als Strumen aufgefaßt werden (W e s p i). Um in unsern Tabellen eine bessere Übersicht zu erlangen, haben wir die Kategorien I—III und IV—VI nur als je eine Sammelgruppe aufgeführt. In Tab. 7 sind die Resultate der ersten Untersuchungsreihe zusammengefaßt.

Tab. 7: Beziehung der Dunkeladaptation der Mutter zur kindlichen Schilddrüse (59 Fälle)

D. A. - Gruppe der Mutter	Kategorien der Säuglingsschilddrüsen		Total
	I - III (normal)	IV - VI (Kropf)	
I (normal)	19 (90,5%)	2 (9,5%)	21 (100%)
II (subnormal)	15 (79%)	4 (21%)	19 (100%)
III (pathologisch)	12 (63%)	7 (37%)	19 (100%)

Obschon die Zahlenverhältnisse gering sind, ist aus dieser Tabelle deutlich ersichtlich, daß die kropfige Vergrößerung der

Neugeborenschilddrüsen mit der Verschlechterung der Adaptometriewerte der Mütter zusammenhängt. Bei den Probandinnen mit normalen Adaptometriewerten finden wir nur 9,5% Vergrößerung der Säuglingsschilddrüsen, wogegen die Kinder von Müttern mit pathologischen D.A.-Werten zu 37% Strumen aufweisen. Bei den kleinen Zahlenverhältnissen ist es nicht am Platze, sich eine Vorstellung über die Relation des Vitaminmangels zum Jodmangel in der Genese der Neugeborenenstruma auf unserem Boden zu bilden. Im weiteren geht aus der Tabelle hervor, daß unsere gesunden Wöchnerinnen entgegen den Beobachtungen von Dietel und Siegert nur zu gut einem Drittel normale Adaptometriewerte zeigen und im übrigen im Sinne von Drigalsky und Kunz sowie Tartar verminderte Dunkelanpassung besitzen. Es muß also auch in unsern Verhältnissen bei einem erheblichen Prozentsatz von (vermutlich mehr als 50%) Schwangeren und Wöchnerinnen zu einer Vitamin-A-Karenz kommen, und eine therapeutische Unterstützung mit Vitamin A muß befürwortet werden.

In einer zweiten und dritten Untersuchungsreihe vergleichen wir die Größe der mütterlichen Schilddrüse mit den Adaptometriewerten einerseits und den Schilddrüsenkategorien der Säuglinge anderseits. Für die Größenschätzung der Wöchnerinnen-Schilddrüse soll uns das Flächenmaß nach Hunziker, die sogenannte Rahmenfläche dienen. (Die Rahmenfläche ist die Resultante aus dem Mittelwert beider Höhenmaße der Schilddrüsen-Seitenlappen, multipliziert mit dem Wert des Horizontalmaßes der Schilddrüse.)

Tab. 8: Schilddrüsenrahmenfläche und Dunkeladaptation
bei der Mutter (57 Fälle)

D. A. - Gruppe	Schilddrüsenrahmenfläche bei der Mutter in cm ²				Total
	bis 12,0	12,1 - 20	20,1 - 30	30,1 u. mehr	
I	11 (52%)	6 (28%)	2 (10%)	2 (10%)	21 (100%)
II+III	11 (30%)	16 (44%)	7 (20%)	2 (6%)	36 (100%)

Tab. 9: Beziehung der Schilddrüsengrößen bei Mutter und Kind (58 Fälle)

Schilddrüsen-Kat. beim Neugeborenen	Schilddrüsenrahmenfläche bei der Mutter in cm ²				Total
	bis 12,0	12,1 - 20	20,1 - 30	30,1 u. mehr	
I—III	19 (42%)	16 (36%)	7 (15%)	3 (7%)	45 (100%)
IV—VI	3 (23%)	7 (54%)	2 (15%)	1 (8%)	13 (100%)

Die Maxima der normalen Adaptometriewerte sowie der normalen Säuglingsschilddrüsen liegen in der Kolonne der kleinsten Gruppe der mütterlichen Schilddrüsen. Hingegen zeigen die Maxima der verschlechterten Dunkelanpassung und der Neugeborenenstrumen die Tendenz der Verlagerung unter größere Gruppen der mütterlichen Thyreoidea. Hiemit ist auch die Korrelation zwischen Vitamin-A-Mangel und der Erwachsenen-schilddrüse angedeutet.

Bei der Feststellung, daß ein beträchtlicher Teil unserer Wöchnerinnen während der Gravidität in einen Vitamin-A-Mangelhaushalt geriet, konnte das auch für Laien beobachtbare Auftreten oder Wachsen von Strumen im epidemischen Sinne erwartet werden. Aus den u. E. sehr subjektiven und daher uneinheitlichen Angaben unserer Probandinnen über das Anschwellen der Hälse in der Schwangerschaft konnten wir aber im Vergleich mit den Adaptometriewerten keine haltbaren Schlüsse ziehen, ebenfalls nicht im Zusammenhang mit den Neugeborenen-schilddrüsen.

Wenn wir die Adaptometriewerte mit der Stillfähigkeit unserer Wöchnerinnen vergleichen (Tab. 10), so kommen wir zu der interessanten Beobachtung, daß bei reduziertem Vitamin-A-Haushalt die Stillfähigkeit merklich abnimmt. Eine weitere Abklärung dieser Frage ist sehr wünschenswert, da neben der sicher peripheren Wirkung des Vitamin-A-Mangels auch noch eine zentrale Einwirkung auf die Produktion des Prolaktins möglich erscheint.

Bei der Verwertung unseres Beobachtungsmaterials haben wir auch versucht, die Bedeutung einer Enterokarenz für die vorliegen-

Tab. 10: Dunkelanpassung und Stillfähigkeit (53 Fälle)

D. A. - Gruppe	Stillfähigkeit		
	voll	unvollständig	nicht gestillt
I	14	4	1
II	11	4	1
III	8	7	3
Total	33	15	5

den «normalen» Verhältnisse abzuschätzen. Zur Rolle der Helminthiasis (vergl. Meister) können wir leider keine Stellung nehmen, obschon wir der Auffassung sind, daß sich besonders die *Ascaris lumbricoides* während den Kriegszeiten auch auf schweizerischem Terrain durch vermehrte Auslegung von Hausdung epidemisch ausgebreitet hat und immer noch einem wesentlichen Prozentsatz unserer Bevölkerung die Vitaminversorgung reduziert.

Tab. 11: Dunkelanpassung und Darmmotilitätsstörungen bei der Mutter (53 Fälle)

D. A. - Gruppe	Darmmotilität	
	gestört	normal
I	7	12
II	6	11
III	8	9
Total	21	32

In Tabelle 11 sind die D.A.-Werte den Angaben der Wöchnerinnen über Darmmotilitätsstörungen (Obstipation und Diarrhoe) gegenübergestellt. Bei dem kleinen Zahlenmaterial ist das Ergebnis nicht überzeugend. Es läßt sich vielleicht das Vorhandensein einer Enterokarenz daraus andeutungsweise entnehmen.

Im Verlaufe der Untersuchungen ist uns aufgefallen, daß reduzierte Hämoglobinwerte die Dunkelanpassung beeinflussen können.

Tab. 12: Dunkelanpassung und Hämoglobinwerte bei der Mutter (50 Fälle)

D. A. - Gruppe	Hämoglobinwerte		
	bis 70% Hb	über 70% Hb	Total
I	5 (29%)	12 (71%)	17 (100%)
II	9 (56%)	7 (44%)	16 (100%)
III	11 (65%)	6 (35%)	17 (100%)

Daß bei einem verminderten Hämoglobinstand auch der Chemismus in den Netzhautzellen zur Bildung des Rhodopsins reduziert ist, liegt auf der Hand. Bei dieser Beobachtung liegt es uns hauptsächlich daran, die Bedeutung einer weiteren Fehlerquelle für die Verwendung der Adaptometrie als Indikator des Vitamin-A-Haushaltes darzulegen. Wir haben deshalb auch sogleich unsere Vergleichsresultate (D.A.-Neugeborenenschilddrüsen, D.A.-Rahmenflächen und D.A.-Stillfähigkeit) auf diese Fehlerquelle hin nachgeprüft, aber nirgends einen störenden Einfluß auf diese Relationen konstatieren können.

V. Schlußfolgerungen

Mit unserer Arbeit haben wir hauptsächlich den Zweck verfolgt, dem von H a u b o l d neu aufgerollten Problem des Vitamin-A-Mangels als strumigenem Faktor nachzugehen. Nachdem schon an vielen Orten mit Vitamin A unter Berücksichtigung des Thyroxins und der Schilddrüse experimentiert worden war und auch verschiedene Beobachtungen über das epidemische Auftreten von Strumen bei einer Mangelernährung vorlagen, gelang es diesem Autor, den Vitamin-A-Mangel als Hauptgrund der großen Kropfwelle nach dem zweiten Weltkrieg in Bayern zu erkennen. R i c h a r d hat daraufhin konstatiert, daß der Vitamin-A-Mangel auch für das schweizerische Endemiegebiet in der Strumagenese eine Rolle spielt. Anhand einer Prüfung der Literatur und eigener Beobachtungen galt es für uns, eine Übersicht über die Einwirkung des Vitamin-A-Mangels auf die Schilddrüsentätigkeit zu gewinnen und die Bedeutung des Vitamin-A-Mangels als strumigenen Faktor für unsere Umweltverhältnisse abzuschätzen. Das Schrifttum hat uns zum Schlusse kommen lassen, daß die Vitaminmangelstruma wie die Jodmangelstruma auf einem Thyroxinmangel beruhen muß. Wir haben aber auch erfahren, daß außerhalb eines Endemiegebietes beim Menschen noch nie Vitamin-A-Mangelstrumen beobachtet wurden, obschon im Experiment auch bei genügenden Jodzulagen Schilddrüsenhyperplasien bei Ratten erzeugt werden konnten. Hier wird die Diskrepanz darin liegen, daß im Experiment mit dem Extrem der Avitaminose gearbeitet wird und der Mensch praktisch nur unter einer Hypovitaminose steht, welche im kropffreien Gebiet nicht genügend Wirkung besitzt, den Organismus in einen so ausgeprägten Thyroxinmangelzustand zu bringen, daß die Schilddrüse konsekutiv hypertrophiert. In unserem Endemiegebiet glaubten wir dagegen zeigen zu können, wie wesentlich der Vitamin-A-Mangel bei unsern Strumen mitspielt. Wenn bei der Säuglingsstruma, bei deren Entstehung also auch neben dem Jodmangel der Vitamin-A-Mangel eine Rolle spielen kann, die Jodtherapie so günstige Erfolge zeitigt, wie wir sie zu sehen gewohnt sind, so können wir daraus folgendes ableiten: Die jugendliche, noch nicht degenerativ veränderte Schilddrüse ist fähig, auch unter den Bedingungen einer A-Hypovitaminose mit genügenden Nahrungsjoddosen die notwendige Thyreoidea-Jod-Menge herzustellen.

Diese Überlegung läßt sich wieder mit der Beobachtung von Rhein stützen: Im endemiefreien Milieu, wo das Schilddrüsenparenchym auch noch beim Erwachsenen auf Grund der unbelasteten Vergangenheit dieselben jugendlichen Regulationspotenzen aufweist, kommt es bei einer A-Hypovitaminose gar nicht zu einem für die Strumabildung genügenden Thyroxinmangel. Wo also das Jod als Baustein für das Thyroxin garantiert ist und im weiteren normale Schilddrüsenverhältnisse bestehen, übt eine A-Hypovitaminose auf die Thyreoidea keinen wesentlichen Einfluß aus. Diese Feststellungen lassen uns zum Schlusse kommen, daß der Jodmangel die eigentliche Causa für die Bildung einer Struma darstellt und der Vitamin-A-Mangel hier nur die Rolle eines Mithelfers einnimmt. Er ist demnach in der Aetiologie der Struma zu den Manifestationsfaktoren (vergl. W e s p i) zu zählen. Wenn wir nun imstande sind, mit der Jodkochsalzprophylaxe nahezu eine Endemiefreiheit zu erreichen — und in dieser Richtung deuten die erfreulichen Feststellungen von Guggisberg, Lauener, Eggenberger, Schaub, Wesp i, Wohlfender — so haben wir auch der Kropfepidemie den Saatboden genommen. Die Jodprophylaxe der endemischen Struma wird damit gleichzeitig die Prophylaxe der epidemischen Vitaminmangelstruma.

VI. Zusammenfassung

Ausgehend von den Beobachtungen von Haubold über den Vitamin-A-Mangel als Ursache der Nachkriegskropfwelle im bayrischen Voralpenland werden an Hand der Literatur die Wechselbeziehungen zwischen Vitamin A, Vitamin-A-Mangel und dem Jod-, Thyroxin- und TSH-Stoffwechsel erörtert. Neben antagonistischen Auswirkungen in der Peripherie zwischen Thyroxin und Vitamin A, die mehr nur beim Versagen des Regulationssystems des Organismus bei experimentell erzwungenen Verhältnissen oder bei pathologischen Schilddrüsenzuständen konstatiert werden, bestehen für die Schilddrüse synergistische Eigenschaften dieser beiden Wirkstoffe. Durch weitgehende Gegenregulation unter sich selbst wird im Organismus ein Gleichgewichtszustand angestrebt. Das Thy-

roxin garantiert die Resorption der Carotinoide, ihre Umwandlung zu Vitamin A und dessen Speicherung in der Leber. Das Vitamin A andererseits wirkt als Katalysator bei der Thyroxinsynthese in der Schilddrüse mit. Beim Auftreten von Mangelzuständen erfährt dieses Regulationssystem Störungen. Abgesehen von kompensatorischen Fähigkeiten der gesunden Schilddrüse resultiert aus dem Mangel der einen oder andern Komponente ein Thyroxindefizit, welches sich von einem gewissen Intensitätsgrad an durch eine konsekutive Mehrproduktion von TSH strumigen auswirkt. Ist nun die Thyreoidea schon durch einen wegen Jodkarenz bedingten Thyroxinmangel belastet, so löst eine dazutretende Vitamin-A-Karenz einen Circulus vitiosus aus, der die epidemische Ausbreitung einer Kropfwelle in einem Endemiegebiet verständlich macht. Eine Schilddrüse ohne Vorbelastung wird bei optimaler Nahrungsjodversorgung auf Grund ihrer bessern kompensatorischen Potenzen durch einen Vitamin-A-Mangel in der Thyroxinproduktion nicht so stark gehemmt, daß sie kropfig entartet.

In eigenen Untersuchungen an 59 Wöchnerinnen des Kantons Aargau, der als Nebelland gilt und in dem zur Zeit der Beobachtungen die Jodkochsalzprophylaxe noch kaum eingeführt war, wurde mittels neuomodifizierter Adaptometrie als Indiz für den Vitamin-A-Haushalt folgendes festgestellt:

1. Die Wöchnerinnen zeigten zu je einem Drittel normale, subnormale und pathologische Adaptometriewerte.
2. Mütter mit normalen Adaptometriewerten hatten zu 90,5% Säuglinge mit normal großen Schilddrüsen und nur zu 9,5% Neugeborene mit vergrößerten Schilddrüsen. Wöchnerinnen mit pathologischer Dunkelanpassung wiesen in 37% Kinder mit Strumen auf.
3. Vergleichsresultate der mütterlichen Schilddrüsenrahmenflächen mit Adaptometriewerten einerseits und Schilddrüsengrößen der Neugeborenen andererseits zeigten insofern Kongruenzen, als Mütter mit größern Schilddrüsen zu schlechterer Dunkelanpassung neigten und eher Säuglinge mit vergrößerten Schilddrüsen zu eigen hatten.
4. Die Stillfähigkeit nimmt ab mit Verschlechterung des Vitamin-A-Haushaltes.

5. Verminderte Hämoglobinwerte reduzieren die Dunkelanpassung, was eine Fehlerquelle für die Adaptometrie als Test für den Vitamin-A-Standard bedeutet.

Aus diesen Resultaten wird geschlossen, daß der Vitamin-A-Mangel auch im Endemiegebiet der Schweiz eine wesentliche kropffördernde Rolle spielt. Therapeutisch wird eine Vitaminmedikation für Gravide und Wöchnerinnen befürwortet. Die ausgezeichneten Erfolge der Jodprophylaxe in der Schweiz zeigen aber, daß bei genügender Jodversorgung Vitamin-A-Mangelstrumen nicht auftreten. Die optimale Versorgung des Organismus mit Nahrungsjoddosen stellt somit zugleich auch eine Prophylaxe der Vitamin-A-Mangelstruma dar.

Literaturverzeichnis

- Abelin, J.: Über den Antagonismus A-Vitamin: Thyroxin. Z. f. Vitaminforschung 1935/4:120. Über die Beziehungen zwischen Carotin (Vitamin A) und Thyroxin. Z. physiol. Chemie 1933/217:109.
- Abderhalden, R.: Vitamine, Hormone, Fermente. B. Schwabe, Basel 1946.
- Abderhalden & Mouriquand: Vitamine und Vitamintherapie in Handbuch der Therapie, Gordonoff 1. Lieferg. Huber, Bern 1948.
- Bansi, H. W.: Jod. Künstl. radioaktive Isotope in Physiologie, Diagnostik und Therapie. Springer, Berlin 1953:391. Thyreotoxikosen und antithyreoidale Substanzen. Thieme, Stuttgart 1951. Physiologie und Pathologie des Jodstoffwechsels. Die Heilkunst S. A. 1952/3.
- Barre: Haben wir eine Kropfepidemie? Dtsche. med. Wschr. 1949/2:55.
- Van Beuningen, E.: Vergleichende Untersuchungen über Dunkelsehen. Klin. Mbl. Augenheilk. 1945/111:40.
- Bliss: Mechanism of retinal vitamin A formation. J. biol. Chem. 1948/172:165.
- Bicknell, F. & Prescott, F.: The vitamins in medicine. III. Ed. Heinemann, London 1935.
- Blegvad, O.: La xérophthalmie et sa fréquence au Danemark de 1909 à 1920. C. r. Soc. Biol. 1923/89:197.
- Bloch, C. E.: Clinical investigation of xerophthalmia and dystrophy in infants and young children (Xerophthalmia et dystrophia alipogenetica). J. Hygiene 1921/19:283.
- Blum, F.: Studien zum Kropfproblem Schweiz. med. Wschr. 1941/52:1612. V. Studien zum Kropfproblem Schweiz. med. Wschr. 1953/22:513.
- Bomskow, Ch. & Ruf, F.: Über die Abhängigkeit der Carotinresorption aus dem Darm von der zugeführten Fettart. Klin. Wschr. 1940/26:647.

- Bukatsch, Haubold & Lackner: Carotinoidmangel als ein ätiolog. Faktor der neuen Kropfwelle in Deutschland. *Klin. Wschr.* 1951/25—26:450.
- Cama & Goodwin: The role of the thyroid in carotene and vitamin A metabolism. *Biochem. J.* 1949/45:236.
- Campbell: Dark adaptation and miners' nystagmus. *Brit. med. Journ.* 1941/Nov.:726.
- Chanda, Mc. Naught & Owen: The effect of thyroxine on the metabolism of carotene. *Biochem. J.* 1951/48:3.
- Chevallier, A. & Baert, H.: De l'influence de la Vitamine A sur le métabolisme du Rat et du Cobaye. *C. r. Soc. Biol.* 1934/116:1037.
- Chevallier, A.: Recherches sur la Vitamine A. *Ann. de Physiol.* 1936/12:708.
- Dann, W. J.: Vitamin-A-Untersuchungen in Milch und Colostrum. *Biochem. J.* 1933/27:1998.
- Dietel, H. & Siegert, P.: Vitamin A und Schwangerschaft. *Klin. Wschr.* 1942/4:78.
- Dietrich, H. E.: Vitaminbehandlung der Schilddrüsenüberfunktion mit Vogan. *Münch. med. Wschr.* 1936/8:313.
- v. Drigalsky, W. & Kunz, H.: Über den Vitamin-A-Bedarf des Menschen. *Klin. Wschr.* 1939/40:1318.
- Drill, V. A.: Interrelation between thyroid funktion and vitamin metabolism. *Physiol. Rev.* 1943/23:355.
- Drill & Truant: Effect of thyroidectomy on the conversion of carotene to vitamin A. *Endocrin.* 1947/40:259 (a).
- Dunlap & Loken: Vitamin A for color-blindness. *Science* 1942/95:554.
- Edmund, C. & Clemmesen, S. V.: On parenteral A vitamin treatment of dysaptatio (nyctalo-hemeralopia) in some pregnant women. *Act. med. Scand.* 1936/89:69.
- Eggenberger, H.: Kropf und Kretinismus. *Handbuch der inn. Sekretion*, Hirsch. Kabitzsch, Leipzig 1928. Jodthyreotoxikosen und ihre Verhütung durch biolog. Joddosen. *Transactions III. internat. Goiterconf.* Washington 1938:68.
- Engelking, E. Schema zur Aufzeichnung des Verlaufes der Dunkeladaptation. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1933/91:367.

- Eufinger, H. & Gottlieb, J.: Wirkungskoeffizienten des Thyroxineffektes im biologischen Versuch. *Klin. Wschr.* 1933/36:1397.
- v. Euler, H. & Klusmann, E.: Carotin (Vitamin A) und Thyroxin. *Z. physiol. Chemie* 1932/213:21.
- Fasold, H. & Heidemann, E. R.: Über die Gelbfärbung der Milch thyreopriver Ziegen. *Z. exper. Med.* 1933/92:53.
- Fasold, H. & Peters, H.: Über die Bedeutung des Übertrittes des Vitamin A in die Milch. *Münch. med. Wschr.* 1933:1427. Über den Antagonismus zwischen Thyroxin und Vitamin A. *Z. exper. Med.* 1933/92:57.
- Fertman, M. B. and Curtis, G. M.: Foods and the genesis of goiter. *J. clin. Endocrin.* 1951/11:1361.
- Fleisch & Posternak: Hémeralopie et vitamine A. *Helvet. physiol. et pharmacol. Act.* 1943/1:23.
- Fleischmann & Kann: Untersuchungen über die Beziehungen zwischen dem Schilddrüsenhormon und dem Vitamin A. *Wiener klin. Wschr.* 1936: 1488.
- Flück: Die Schweiz. Basedowstatistik 1922—24. *Schweiz. med. Wschr.* 1928/1:2 resp. 2:28.
- Fridericia, L. S. & Holm, E.: Experimental contribution to the study of the relation between night blindness and malnutrition. *Amer. J. Physiol.* 1925/73:63.
- Fuchs, R.: Beobachtungen über das Auftreten von Thyreotoxikose im Allgäu. *Dtsche. med. Wschr.* 1950/75:1076.
- Gaethgens, G.: Der Vitaminhaushalt in der Schwangerschaft mit besonderer Berücksichtigung der Vitamine A und C. *Steinkopff, Leipzig* 1937.
- Galley & Harisson: Improvement of colour vision by vitamin intake. *Amer. J. Pharm.* 1943/115:95.
- Guggenheim, K.: The biological value of carotene from various sources and the effect of vitamin E on the utilisation of carotene and of Vitamin A. *Biochem. J.* 1944/38:260.
- Guggisberg, H.: Bedeutung und Verhütung des Neugeborenenkropfes. *Arch. Gyn.* 1938/167:622.
- Haubold, H.: Schilddrüsenhormon und Carotinoide. *Ärztli. Forschg.* 1950/6:149. Die Bedeutung der Fettverdauung für die Carotinoid-

therapie bei Hyperthyreosen und Morbus Basedow. *Ärztl. Forsch.* 1950/8:219. Kropf und soziale Struktur. *Med. Klin.* 1950/12:353; 13:388. Die Bedeutung des Carotinoidmangels für die Entstehung der neuen Kropfwelle. *Münch. med. Wschr.* 1950/9, 10, 11, 12. Der Einfluß des Carotinoidmangels auf die Nachkriegsstrumen der Erwachsenen. Vortrag in *Dtsch. Ges. inn. Med.* 1951 S. A.

Die Bedeutung des unterschiedlichen Gehaltes an fettlöslichen Vitaminen in der Mutter- und Kuhmilch für die menschliche Gesundheit. *Milchwissensch.* 1951/6:273. Provitamin-A-Gehalt der Futterpflanzen, Vitamin-A-Gehalt der Milch unter dem Einfluß von Jahreszeit und Witterung und ihre Rückwirkung auf die Kropfwelle im bayrischen Voralpenland. *Milchwissensch.* 1951/6:285.

Haubold & Lackner, F.: Diagnostische und therapeutische Probleme der internen Behandlung des Erwachsenenkrebtes mit Vitamin-A-Präparaten. *Ärztl. Forsch.* 1951/2:34.

Haubold, Lackner & Schmidt: Neue therapeutische Erfahrungen mit emulgiertem Vitamin A. *Med. Klin.* 1951/2:38.

Heinsius, E.: Zur Prüfung der Nachtsehleistung. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1944/110:407.

Heinsius & Hamburger, F. A.: Über die Vergleichbarkeit von Prüfungsergebnissen der Dunkeladaptation und des Dämmerungssehens. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 1943/109:204.

Hoffmann-La Roche, Wissenschaftlicher Dienst: Die Vitamin-A-Synthese «Roche». *Die Vitamine* 1948/2:25. Hyperthyreoses et Vitamin A. *Les Vitamines* 1952. Sowie weitere Mitteilungen.

Holler, G. & Scholl, Fr.: Ernährungsbedingte Schilddrüsenstörungen beim Menschen. *Wiener klin. Wschr.* 1947:321.

Holm, E.: Demonstration of hemeralopia in rats nourished on food devoid of fat-soluble-A-vitamin. *Amer. J. Physiol.* 1925/73:79.

Hopkins cit. in Stepp, Kühnau & Schroeder. (*Analyst* 1906/31:385.)

Hunziker, H.: Die Prophylaxe der großen Schilddrüse. *Bircher*, Bern 1924.

Isler, O., Huber, W., Ronco, A. & Kofler, M.: Synthese des Vitamin A. *Helv. chim. acta* 1947/30:1911.

Jeans, Blanchard & Satterthwaite: Dark adaptation and vitamin A. *Journ. Pediatr.* 1941/18:170.

Jeans, Blanchard & Zentmire: Dark adaptation. *JAMA* 1937/108:451.

- J o s s e l i n d e J o n g : Die pathologische Anatomie der Struma bei Hyperthyreose resp. Morbus Graves-Basedow. II. internat. Kropfkonf. Bern 1933:1.
- K a r r e r , P. & M o r r i s , C. J.: Synthese des Vitamin A. Ber. Dtsch. chem. Ges. 1937/70:853.
- K a r r e r , J u c k e r , E. & S c h i c k , E.: Synthese der Vitamin-A-Säure und der entsprechenden den Beta-Jononkohlenstoffring enthaltenen Verbindung. Helv. chim. Act. 1946/29:704.
- K a r r e r & J u c k e r : Carotinoide. Birkhäuser, Basel 1949.
- L a s c h & K a l o u d : Die Bestimmung des Vitamin-A-Gehaltes an Hand der vergleichenden Adaptometrie und die Bewertung des hiebei gewonnenen Vitamin-A-Indexes für die Prognose und Therapie von Lebererkrankungen. Wien. klin. Wschr. 1950/4:67.
- L a u e n e r , P.: Fünfzehn Jahre Kropfbekämpfung in den Schulen der Stadt Bern. Schweiz. med. Wschr. 1936/8:207.
- L e b e r t : Die Krankheiten der Schilddrüse und ihre Behandlung. Maruschke u. Berendt, Breslau 1862.
- L e l a , E. & B o o h e r , P h . D.: Vitamin A requirements and practical recommendations for vitamin A intake. JAMA 1938/110:1920.
- L i n d q u i s t : Studien über das Vitamin A beim Menschen. Acta med. Scand. 1938 Suppl. XCVII.
- L i p s e t t , M. B. & W i n z l e r , R. J.: Effects of vitamin A deficiency on thyroid function studied with radioactive iodine. Endocrinol. 1947/41:494.
- L ö h r , H.: Die Behandlung von Hyperthyreosen und des Morbus Basedow durch Vitamine. Med. Welt 1936/16:553.
- M c C a r r i s o n : The life of the thyroid gland. A contribution of the study of goiter. Indian med. research memoirs 1932/23:1.
Recent researches on the aetiology of goiter. II. internat. Kropfkonf. Bern 1933:354. The aetiology and epidemiology of endemic goiter. C. r. Conf. internat. Goitre Bern 1927:304.
- M c C l e n d o n : A manual of biochemistry. Wiley & Sons, New York 1934.
- M c C l u r e : The effect of jodized salt twelve years general use, upon the incidence of goiter operations in southern Michigan. Transact. Amer. Assoc. study of goiter 1937:101.

- Means: The thyroid and its diseases. II. Ed. Lippincott Co. Philadelphia 1948.
- Meister, H.: Ärztliches Arbeiten in China 1937—1949. Schweiz. med. Wschr. 1950/46:1238.
- Mosonyi, J.: Einfluß des Schilddrüsenhormons auf den Vitamin-C-Stoffwechsel. Z. physiol. Chem. 1935/237:173.
- Mouriquand in Abderhalden und Mouriquand. 1948.
- Müller, Schultz & Lantsch: Die Standardisierung der Dunkeladaptationsprüfung. Klin. Mbl. Augenheilk. 1940/104:649.
- Nelson: The thyrocardiac. Transact. Amer. Assoc. study of goiter 1937:1.
- Neuweiler, W.: Der Gehalt der fetalen und Neugeborenen-Leber an Vitamin A. Z. Vitaminforschg. 1936/2:104. Die Vitamine der Milch unter besonderer Berücksichtigung der Frauenmilch. Huber, Bern 1936. Karotin- und Vitamin-A-Resorption aus der Plazenta. Z. Vitaminforschg. 1943/13:275.
- Nitschke: Die Bedeutung der Schilddrüse für die Wirkung des D-Vitamins und die Rachitisgenese. Klin. Wschr. 1933/46:1793.
- Nylund & With: Über die Diagnostik des Vitamin-A-Mangels. Vitamine und Hormone 1941/5:354.
- Pillat: Mangel an Vitamin A. In Stepp, Ernährungslehre 1939.
- Pinna, P.: Influenza della vitamina A sul metabolismo basale di bambini ipertiroidei. Ann. Ital. Pediatr. 1950/3—6:531.
- Popper & Steigmann: Endogenous hypo- and hypervitaminemia A. JAMA 1944/124:733.
- De Quervain: Erfahrungen über den Jodbasedow. II. internat. Kropfkongf. Bern 1933.
- Rapaport, Herman & Lehman: Treatment of ichthyosis with Vitamin A. Journ. Pediatr. 1942/21:733.
- Remington, R. E., Harris, P. L. & Smith, C. L.: Relationship between Vitamin A and iodine metabolism in the rat. Journ. Nutrition 1942/24:597.
- Rhein: Goitre épidémique et avitaminose. Internat. Kropfkongf. 1927:444. Repartition geogr. du goitre endém. et nappes d'eau souterraine. II. internat. Kropfkongf. Bern 1933:481.

- Richard, M.: Die endemische Struma ist eine Mangelkrankheit. Schweiz. med. Wschr. 1951/37:869. Basedow und Hyperthyreose. Schweiz. med. Wschr. 1951/48:1165. Die Kropfendemie in der Nordostschweiz. Praxis 1951/1:1. Die Struma als Mangelkrankheit. Heilkunst März 1952.
- Riebler: Mineral- und Vitamin-A-Blutspiegel bei Strumen im Tirol. Bruns Beitr. z. klin. Chir. 1937/166:211.
- Roche, J.: Biochemie des hormones thyroïdiennes. Schweiz. med. Ges. Vortrag, Brunnen 21. 5. 54.
- De Rudder, B.: Kriegsstrumen bei Kindern. Dtsch. med. Wschr. 1947: 103.
- Sadhu, D. P.: Vitamin A, iodide and thyrotropic hormone content of the anterior pituitary. Amer. J. Physiol. 1948/152:263.
- Sadhu & Brody, S.: Excess vitamin A ingestion, thyroid seize and energy metabolism. Amer. J. Physiol. 1947/149:400.
- Saegesser, M.: Schilddrüse, Jod und Kropf. Helvet. med. Acta 1939/6: Suppl. IV.
- St. Loup, B.: Der Kropf des Kindesalters als Folge mangelhafter Ernährung. Schweiz. med. Wschr. 1952/4:88.
- Schaub, F. A.: Über die Erfolge der Kropfprophylaxe. Diss. Zürich 1949.
- Schneider, E.: Die Wechselbeziehungen zwischen dem Schilddrüsenhormon und den Vitaminen. Transact. III. internat. Goiterconf. Washington 1938:439.
- Schneider & Widmann, E.: Die hepatohormonale Steuerung des Vitamin-A-Umsatzes und die Ätiologie der Ostitis deformans Paget. Klin. Wschr. 1935/50:1786.
- Schulze & Hundhausen: Über die Beziehungen zwischen Schilddrüse und Hypophysenvorderlappen bei A-Avitaminose und A-Hypervitaminose. Arch. exper. Path. u. Pharm. 1939/192:43.
- Schulze, E. & Linnemann, A.: Über die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse bei Skorbut. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path. u. Pharm. 1938/189:444.
- Siegert, P. & Thomsen, K.: Untersuchungen auf Vitamin-A-Mangel bei chron. Vaginitiden. Arch. Gyn. 1949/176:621.
- Steffen, F. & Zois, Th.: Vitamin A und C im Kohlehydratstoffwechsel bei Hyperthyreosen. Arch. exper. Path. u. Pharm. 1938/189:75.

- Stepp, W.: Ernährungslehre. Springer, Berlin 1939.
- Stepp, Kühnau, J. & Schroeder, H.: Die Vitamine und ihre klinische Anwendung. 7. Aufl. Enke, Stuttgart 1952.
- Sulzberger & Lazar: Hypervitaminosis A. Report of a case in an adult. JAMA 1951/146:788.
- Tartar: Die Dunkeladaptation bei Schwangeren. Klin. Mbl. Augenheilk. 1943/109:677.
- Thouvenel: cit. von Rhein.
- Tonutti, E.: Vitaminspeicherung im Organismus. Klin. Wschr. 1936/49:1788.
- Tschermak, A. & Heinsius: Über Nacht-Sehproben mit Leuchtfarben. Klin. Mbl. Augenheilk. 1949/115:122.
- Valentin: cit. von Rhein.
- Wagner v. Jauregg: Prophylaxe der endemischen Struma. Internat. Kropfkongf. Bern 1927:469. Kropfbekämpfung und -verhütung in Österreich. Der öffentl. Gesundheitsdienst, Sonderbeilage Springer, Wien 1938.
- Warkany, J.: Congenital malformations induced by maternal dietary deficiency. Harvey lectures Ser. XLVIII S.A. New York 1953:89.
- Wegelin: On the antagonism between thyroxine and vitamin A. Transact. III. internat. Goiterconf. 1938:431.
- Weidmann, W.: Überlegungen zur Adaptometrie und ein neues, darnach entwickeltes einfaches Adaptometer. Klin. Mbl. Augenheilk. 1952/121:563. Vorführung eines neuen Adaptometers. Ophthalmologica 1952/123:355.
- Wendt: Über die Behandlung der Basedow'schen Krankheit mit großen Dosen Vitamin A (Vogan). Münch. med. Wschr. 1935/29:1160. Über Veränderungen im Karotin-Vitamin-A-Haushalt beim Myxödem und bei Kretins. Münch. med. Wschr. 1935/82:1679. Über Beziehungen der Vitamine zu einigen besonders wichtigen Krankheitszuständen. In Stepp: Ernährungslehre 1939.
- Wespi, H. J.: Untersuchungen über das Vorkommen und die Verhütung des Neugeborenenkropfes im Einzugsgebiet des Krankenhauses Frauenfeld. Schweiz. med. Wschr. 1948/6:130. Die Prophylaxe des endemischen Kropfes. Wien. klin. Wschr. 1950/2—3:62. Kropfprophylaxe bei Kälbern. Ein Beitrag zur Frage der «normalen» Schilddrüse. Arch. Gyn. 1952/181:575. Jodprophylaxe und Jodmangeltheorie. Schweiz. med. Wschr. 1953/19:452.

- Wespi & Eggenberger, H. U.: Kropfprophylaxe und Dienstauglichkeit. Schweiz. med. Wschr. 1941/41:1184.
- Wespi & Schaub: Dienstauglichkeit und Kropfprophylaxe. Vierteljahresschr. schweiz. San.-Off. 1950/2:56.
- Widenbauer & Kothe: Über die Dunkeladaptation bei Schwangern und Stillenden. Ernährung 1942/11:331.
- Wohl & Feldmann: Vitamin A deficiency in diseases of the thyroid gland its detection by dark adaptation. Transact. III. Goiterconf. 1938:460.
- Wohlfender, P.: Untersuchungen über den endemischen Kropf bei Primarschülern des Kantons Thurgau in den Jahren 1946 und 1949. Diss. Zürich 1950.
- Wolff, L. K.: On the quantity of vitamin A present in the human liver. Lancet 1932/2:617.

Die Drucklegung dieser Arbeit erfolgte mit Unterstützung durch die Dr. Eggenberger'sche Stiftung für Kropfbekämpfung in der Schweiz.

Für die Überlassung des Themas und die Kontrollierung der Arbeit möchte ich Herrn Dr. H. J. Wespi, Aarau, und für deren Besprechung Herrn Professor Dr. E. Held, Zürich, an dieser Stelle bestens danken.

Einen besondern Dank möchte ich hier ebenfalls Herrn Dr. W. Weidmann für die Überlassung seines Adaptometers und der Firma Hoffmann-La Roche, Basel, für die Überlassung der Literatur aussprechen.

CURRICULUM VITAE

Am 23. August 1917 wurde ich in Herisau geboren. Dasselbst besuchte ich die Primarschule und drei Jahre Realschule. Ab 1934 durfte ich in der Kantonsschule Trogen weiterlernen und das Realgymnasium im Herbst 1937 mit der Maturitätsprüfung abschließen. An der Alma Mater Turicensis begann ich das Medizinstudium, bestand 1939 und 1941 die propädeutischen Examen und besuchte während der klinischen Semester auch die Universität Basel. 1944 schloß ich das Studium in Zürich mit dem Staatsexamen ab. Vertretungsweise übernahm ich darnach die Praxis meines verehrten Vaters, die ich nach seinem Tode bis zum Jahre 1951 weiterführte. Der Wunsch nach Weiterbildung führte mich dann als Assistenten zu Herrn Dr. Wespi, geburtshilflich-gynäkologische Abteilung des Kantonspitals Aarau, Herrn Professor Dr. Alder, medizinische Abteilung der gleichen Klinik und zu Herrn Dr. Merz, Bezirksspital Herisau.

Hans Ulrich Eggenberger

